

1/2252

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

"Desarrollo de un registro de ensayos clínicos en España"

MEMORIA

**QUE PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR EN MEDICINA
PRESENTA**

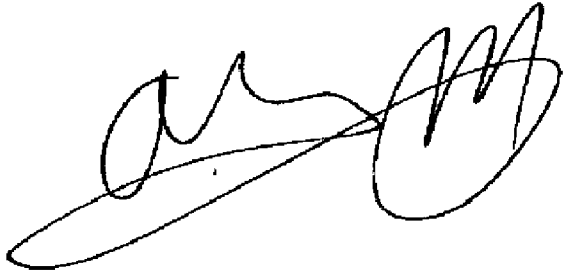
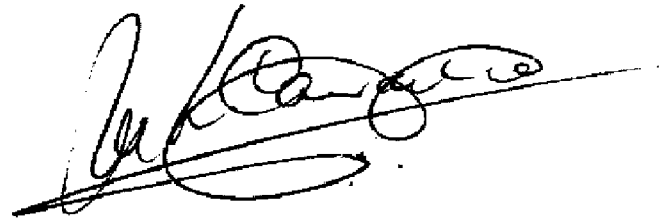
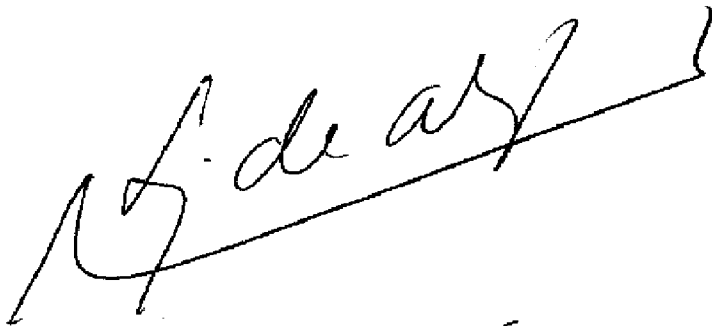
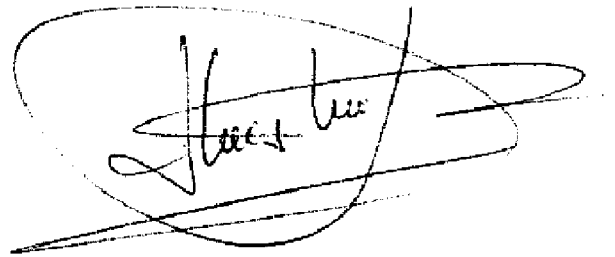
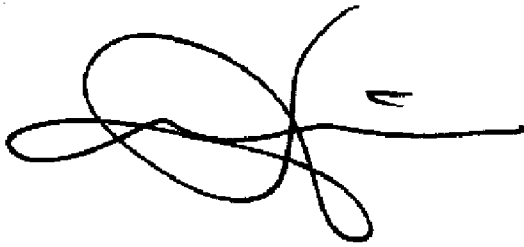
Antonio J. Carcas Sansuán

Reg. F. H. 11. 688

Madrid, 1992

UNIVERSIDAD
AUTONOMA
DE MADRID
IMPRESA DE VENDA
1992

Reunido el Tribunal que suscribe en el día de la
fecha, acordó calificar la presente Tesis Doctoral
con la censura de Apto con la nota por unanimidad -
Madrid, a treinta de Mayo de 1992.

A stylized handwritten signature, possibly reading 'A. M.', written in dark ink.A handwritten signature, possibly reading 'J. L. García', written in dark ink.A handwritten signature, possibly reading 'N. de ar', written in dark ink.A handwritten signature, possibly reading 'J. L. García', written in dark ink.A handwritten signature, possibly reading 'J. L. García', written in dark ink.



Facultad de Medicina
Departamento de Farmacología y Terapéutica

D. PEDRO SANCHEZ GARCIA y D. FERNANDO GARCIA ALONSO, Catedrático y Director y Profesor Asociado, respectivamente, del Departamento de Farmacología y Terapéutica de la Facultad de Medicina Autónoma de Madrid,

CERTIFICAN: Que **D. ANTONIO J. CARCAS SANSUAN** ha realizado bajo su dirección el trabajo "**Desarrollo de un registro de ensayos clínicos en España**" como Tesis para alcanzar el Grado de Doctor en Medicina.

Y para que así conste, expedimos el presente Certificado en Madrid a doce de Febrero de mil novecientos noventa y dos.

Dr. Pedro Sánchez García

Dr. Fernando García Alonso

A Luz y a Leyre.

A mis padres.

AGRADECIMIENTOS

En este estudio se hace especial hincapié en la importancia de la colaboración en el campo de la investigación clínica. Un trabajo como el que aquí se presenta requiere, necesariamente, la colaboración de numerosas personas. Desde esta página quiero agradecer a todas ellas la generosa ayuda que me han prestado y su esfuerzo en la creación y el mantenimiento de la Base Española de Ensayos Clínicos.

Al profesor Pedro Sánchez García, director de esta tesis, de quién he recibido constante ayuda y consejo.

Al Dr. Fernando García Alonso, "alma mater" de este registro de ensayos clínicos y codirector de esta tesis, por mostrarme siempre su apoyo y confianza.

A todos los compañeros que desde la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, con su entusiasmo y su trabajo diario, han dado entidad y vida a la Base Española de Ensayos Clínicos: Francisco J. de Abajo, Cristina Avendaño, Inés Galende, Maria José Gonzalez de Suso, Carmen Tristán y a todos aquellos que de una manera u otra han contribuido a este trabajo.

A Mariantonia Serrano, a quién debo especial gratitud por la colaboración y amistad que siempre me ha brindado.

A CIBEST, que desarrolló la aplicación informática de esta base de datos y en quién recayó la labor de su mantenimiento diario.

INDICE

	<u>Pag.</u>
1.INTRODUCCION.	1
1.1. Finalidad de los registros de ensayos clínicos.	3
1.1.1. Los registros de ensayos clínicos como medio para facilitar la coordinación de la investigación clínica.	3
1.1.2. Evaluación cuantitativa y cualitativa de la investigación clínica.	10
1.1.3. Información para pacientes que deseen entrar en un ensayo clínico.	12
1.1.4. Otras funciones de los registros de ensayos clínicos.	13
1.2. Tipos de registros.	15
1.3. Los aspectos éticos de los registros de ensayos clínicos.	20
1.4. La legislación en materia de ensayos clínicos.	22
1.5. Desarrollo de un registro básico de ensayos clínicos en España.	25
2. OBJETIVOS.	28

3. MATERIAL Y METODOS: Desarrollo de un registro informatizado prospectivo (Base Española de Ensayos Clínicos).	31
3.1. Desarrollo.	32
3.2. Software.	34
3.3. Definición del contenido de la base de datos.	35
3.3.1. Datos básicos de identificación.	38
3.3.2. Resultados de la evaluación.	38
3.3.3. Datos de evaluación previos al ensayo	39
3.3.4. Tipo de ensayo clínico.	39
3.3.5. Diseño del ensayo clínico.	39
3.3.6. Selección de la población.	40
3.3.7. Descripción del tratamiento	40
3.3.8. Evaluación de la respuesta.	40
3.3.9. Aspectos éticos.	41
3.3.10. Control o monitorización del ensayo clínico.	41
3.3.11. Análisis estadístico	42
3.4. Recogida de los datos y actualización de la base de datos.	42
3.5. Estrategia de explotación de la base de datos.	45
3.5.1. Características del proceso de aprobación.	45
3.5.2. Características generales de los protocolos de ensayos clínicos.	46

3.5.3. Descripción de las características metodológicas de los ensayos clínicos.	47
3.5.4. Evaluación de la calidad de los protocolos de ensayos clínicos.	47
3.5.5. Calidad del mantenimiento de la base de datos.	49
4. RESULTADOS	54
4.1. Características del proceso de aprobación	55
4.2. Características generales de los protocolos de ensayos clínicos autorizados	58
4.3. Descripción de las características metodológicas.	68
4.4. Evaluación de la calidad de los protocolos de ensayos clínicos.	73
5. DISCUSION.	81
5.1. Características del proceso de aprobación	89
5.2. Características generales de los ensayos clínicos en España	93
5.3. Características metodológicas.	100
5.4. Evaluación de la calidad de los ensayos.	102
5.5. Desarrollo actual y futuro de la Base Española de Ensayos Clínicos.	105

6. CONCLUSIONES.	109
7. RESUMEN	112
7. BIBLIOGRAFIA.	115
8. ANEXO: Hoja de Recogida de Datos y Guia del Usuario.	124

1. INTRODUCCION

Un registro de ensayos clínicos (REC) es una lista de ensayos clínicos en proyecto, en realización o completados, donde se detallan aspectos diversos que, dependiendo de la finalidad de cada registro en concreto, incluye el objetivo del ensayo, su diseño, la población incluida, los tratamientos en estudio, los investigadores involucrados, etc.

Los registros de EC nacen de la necesidad, sentida por numerosos autores, de tener al alcance de las manos un archivo que recoja los ensayos clínicos realizados en una determinada área de la medicina, con la finalidad de facilitar la planificación de ensayos clínicos, realizar revisiones y metaanálisis de un determinado aspecto de la terapéutica, evaluar la calidad de la investigación en un país o disciplina determinada y facilitar el acceso de investigadores y pacientes a protocolos terapéuticos en marcha (1-4). Se trata en definitiva de tener un medio que facilite la cooperación en el campo de la investigación clínica de manera que se rentabilice el esfuerzo que investigadores y pacientes realizan para tener a su alcance mejores remedios.

1.1. FINALIDAD DE LOS REGISTROS DE ENSAYOS CLINICOS.

Los fines perseguidos por los registros de ensayos clínicos pueden ser variados y en ocasiones múltiples.

1.1.1. Los RECs como medio para facilitar la coordinación de la investigación clínica.

Conforme se descubren medidas y fármacos terapéuticamente más útiles se hace progresivamente más difícil encontrar diferencias entre las diversas alternativas terapéuticas. Algo similar ocurre cuando buscamos efectos en variables de eficacia que, como la muerte tras un infarto de miocardio, son raras, pero cuya reducción, incluso en proporciones pequeñas, es de gran relevancia sanitaria y social. En estos casos, se hace imprescindible la inclusión de un número elevado de pacientes para conseguir una potencia estadística adecuada del ensayo. A partir de esta situación es actualmente patente la progresiva tendencia a la realización de ECs con un mayor número de pacientes incluidos y por tanto con un mayor número de investigadores involucrados. La realización de estudios multicéntricos, multinacionales, que incluyen en ocasiones decenas de miles de pacientes, requiere un alto grado de colaboración y coordinación para su realización.

Esta necesidad de coordinación para la realización de grandes ensayos clínicos ha llevado a desarrollar sistemas de colaboración entre investigadores y a la aplicación de técnicas que permitan agrupar e integrar los resultados de los ECs cuando esta coordinación no ha sido posible.

Colaboración entre investigadores.

Una de estas vías de cooperación, ya establecida universalmente, es la de formar grupos cooperativos, bien para proyectos concretos o bien con una vocación de continuidad dentro de una área determinada. Entre estos grupos cooperativos podemos citar la EORTC en el campo de la oncología y el grupo International Study of Infarct Survival (ISIS) en el de la cardiología. Muchos otros grupos han proliferado, tanto a nivel nacional como internacional.

A pesar de estos esfuerzos por mejorar la coordinación, existen en la literatura más reciente casos reveladores de la descoordinación que padece la investigación clínica y concretamente el campo de la terapéutica. En los últimos años se han realizado, más o menos simultáneamente, 6 estudios sobre la eficacia de la warfarina, aspirina o ambos para prevenir el ictus cerebral en pacientes con fibrilación auricular. Tras la terminación de tres de ellos quedó demostrada la superioridad de la warfarina y obligó a la suspensión de al menos uno de los otros estudios (5) y quizás debería obligar a la suspensión de los demás. Esta multiplicidad de ECs sobre el mismo tema implica claramente un derroche de recursos económicos y humanos de difícil justificación ética y social.

Los RECs prospectivos pueden mejorar la información de los investigadores sobre los ensayos clínicos en marcha en una patología o fármaco concreto. Así, un investigador interesado en resolver un problema terapéutico puede consultar el/los registros existentes y comprobar si otros investigadores han abordado ese problema. En caso afirmativo podría contactar con los investigadores, incorporarse al proyecto ya iniciado, desechar o retrasar su proyecto dada la inminente aparición de resultados, conocer los problemas surgidos durante la realización del estudio, etc.. En caso contrario, puede obtener información sobre investigadores que trabajan en su área de interés y de esta forma ponerse en contacto con ellos o bien, al inscribir su proyecto o protocolo en el registro, puede recibir la solicitud de otros investigadores para incorporarse a su proyecto. Este proceder podría minimizar el problema de las duplicaciones innecesarias de estudios, abordaje de problemas ya resueltos o en vías de solución, y facilitaría la resolución de problemas prácticos a la hora de abordar la realización de un ensayo (2).

De hecho, este sistema es ya aplicado en cierta medida dentro de grupos cooperativos como la EORTC y de instituciones como los National Institutes of Health (NIH), que mantienen registros de ensayos clínicos como un medio de facilitar la cooperación entre sus miembros. Así, los RECs se constituyen en una pieza básica para la coordinación en la investigación clínica. Sin embargo, los sistemas actuales limitan su actuación a grupos bastante reducidos y centralizados. Una aproximación más amplia y accesible es cada vez más realizable gracias a la nuevas

tecnologías de transferencia de la información. La aplicación de estas tecnologías permitiría a los investigadores colaborar en la elaboración de protocolos y en el desarrollo de ensayos clínicos, transmitir los datos recogidos a un órgano coordinador para su análisis estadístico, la preparación del informe del ensayo y de la publicación e incluso el envío y la publicación del ensayo, todo ello por medios electrónicos (6,7).

Fuente de información para la realización de metaanálisis y para el estudio de los sesgos de publicación.

Otra vía para superar la descoordinación existente actualmente en la investigación clínica terapéutica es la utilización de técnicas de metaanálisis. Hoy en día, estas técnicas van ganando con rapidez una amplia aceptación como método de agrupar diferentes estudios. Cuando los resultados de los ECs individuales no pueden dar una respuesta definitiva a un problema terapéutico concreto por falta de poder estadístico para encontrar diferencias clínicamente relevantes, el metaanálisis permite aumentar la potencia de las comparaciones al agrupar las muestras de los diferentes estudios (8,9). El metaanálisis facilita así, la superación del problema de la dispersión de la investigación, al menos parcialmente.

Uno de los problemas más importantes con el que se enfrentan estas técnicas metaanalíticas es el denominado sesgo de publicación (10-12).

La existencia de numerosos ECs que son realizados y que nunca ven la luz es bien conocida. Frecuentemente, estudios promovidos por la industria farmacéutica son realizados exclusivamente con fines de registro y la información que aportan queda en el conocimiento exclusivo de la industria promotora y de la agencia reguladora correspondiente (13). En este mismo sentido, es también conocido que la probabilidad de que un ensayo clínico negativo sea publicado es menor que en el caso de los ensayos que muestran diferencias entre los tratamientos en comparación, ya sea porque los autores no lo encuentran interesante o por que los ECs negativos son más difícilmente aceptados para publicación (11,14,15).

Este sesgo de publicación es de tremenda importancia a la hora de evaluar las alternativas terapéuticas existentes. Así, Simes realizó un metaanálisis del tratamiento del cancer ovárico con agentes alquilantes o con quimioterapia combinada (12). El metaanálisis de los estudios publicados daba una importante diferencia a favor del tratamiento combinado. Sin embargo, cuando se incluyeron todos los estudios incluidos en el International Cancer Research Databank esta diferencia desapareció. Este estudio demuestra que la realización de revisiones y metaanálisis puede afectar de manera muy importante la práctica médica y llevar a una sobreestimación de los efectos de un tratamiento si no se tiene en cuenta la influencia del mencionado sesgo de publicación. Este no es un fenómeno aislado, y frecuentemente los metaanálisis publicados, o incluso las meras revisiones, son criticados en relación con su posible falta de exhaustividad y la inclusión sesgada de las citas bibliográficas (10,16).

La importancia real de este fenómeno es discutida, ya que los ensayos no publicados podrían ser de peor calidad que los publicados, puesto que estos últimos han superado un proceso de revisión editorial. Esto sin embargo está lejos de ser verdad. El estudio de Hemminki sobre documentación clínica sometida a las autoridades en Finlandia y Suecia no muestra que exista una mejor calidad de los estudios publicados en comparación con los que no lo fueron (13). Por otro lado, las publicaciones de ensayos clínicos, incluso en revistas prestigiosas, presentan importantes defectos de tipo metodológico y estadístico (17-24). En cualquier caso parece claro que éste es un problema potencial de suma importancia.

La inclusión de todos los ensayos, publicados o no, con el fin de obviar el sesgo de publicación, durante la realización de metaanálisis, es una tarea generalmente laboriosa e insatisfactoria (25). Diversos autores han propugnado el establecimiento de registros de EC para evitar los problemas que conlleva la existencia de sesgos de publicación (14,25,26). De una parte los RECs pueden permitir el estudio y evaluación del problema del sesgo de publicación comparando los estudios incluidos en los registros y los estudios publicados, determinando así la importancia real del sesgo de publicación; de otra, sirven de fuente de información para obtener los estudios publicados y no publicados. El estudio de Simes es una prueba de la tremenda utilidad de los RECs en este campo (12).

También en este caso la irrupción de las nuevas tecnologías puede suponer un cambio radical. En los últimos meses han aparecido revistas electrónicas que

pretenden superar algunas de las deficiencias de las revistas tradicionales. En el campo específico de los ensayos clínicos, y especialmente de aquellos realizados con fármacos, la falta de espacio que imponen los formatos tradicionales es uno de los problemas que probablemente contribuye a la preferencia de los editores por los hallazgos positivos, con la consiguiente existencia de sesgos de publicación y el riesgo de proliferación de resultados falsamente positivos (27). Las revistas de este tipo, con sus menores limitaciones de espacio, permitirán la publicación de los protocolos de ECs previamente a su inicio, constituyéndose "per se" en un registro prospectivo de ensayos clínicos. Posteriormente, la revista recogería los resultados en forma más o menos extensa, dependiendo de la relevancia de los mismos. Esta vía ha sido recomendada para las revistas tradicionales como una forma de evitar los sesgos de publicación y de decidir la publicación de los ensayos por su calidad intrínseca y no por los resultados obtenidos (27).

Otro aspecto interesante del registro sistemático de ensayos clínicos es que podría permitir un mejor aprovechamiento y aceptación de los ensayos con bajo poder estadístico. Los investigadores interesados en una determinada área tendrían la oportunidad de realizar numerosos pequeños estudios que, bajo unas bases comunes mínimas, pudieran luego ser reunidos para conseguir un mayor poder estadístico. El metaanálisis de ensayos clínicos de insuficiente poder estadístico ha predicho los resultados obtenidos con grandes ensayos clínicos, demostrando así su validez (9). Esta aproximación sería, en ocasiones, una alternativa a los ensayos clínicos de gran tamaño, que precisan una

organización compleja y un conllevan un alto coste económico.

1.1.2. Evaluación cuantitativa y cualitativa de la investigación clínica.

La calidad de la investigación clínica ha sido una preocupación permanente durante décadas (28). Numerosos estudios han evaluado la calidad de la investigación clínica publicada en diversas revistas o áreas de la medicina, demostrando frecuentemente errores importantes en el diseño y el análisis estadístico de los ensayos clínicos publicados (17-24). Otros estudios han evaluado también la calidad de los ensayos clínicos remitidos como documentación para la aprobación de nuevos fármacos a la autoridad reguladora, evidenciando también problemas importantes en los mismos (13,29,30).

A pesar de los numerosos estudios indicando la existencia de este problema no parece existir una clara mejoría en la calidad de los mismos a lo largo del tiempo (28,29,31-33).

Los RECs que recogen características básicas del diseño y de la calidad de los ensayos clínicos pueden permitir una evaluación constante, no sólo de la investigación que se publica sino también de aquella que nunca ve la luz en una revista. De este modo se describe una imagen más real de la calidad de la investigación que se hace en una determinada área. Igualmente permitiría conocer la evolución en el tiempo del tipo de estudios que

se realizan. Así, por ejemplo, podríamos conocer la extensión de lo que parece ser una explosión en la literatura de estudios realizados con un diseño factorial (34,35). Igualmente facilitarían la selección de ECs para la realización de aquellos metaanálisis que requieren determinados aspectos metodológicos en los ECs a incluir.

Una evaluación cualitativa global que sería enormemente facilitada por la existencia de RECs prospectivos es aquella derivada del estudio de la tasa de publicación y de la calidad de las publicaciones reflejada por el factor de impacto de las revistas donde se publican los estudios y por el número de citas a que da lugar un determinado artículo o grupo de artículos

Los RECs también permitirían conocer cuantitativamente la investigación que se realiza en un determinado país o zona geográfica. El contraste de esta información con las necesidades y prioridades en investigación de un país puede ser muy útil a la hora de decidir sobre las políticas de ayudas a la investigación de organismos públicos o privados, de manera que pueda conseguirse una mejor distribución de los recursos disponibles.

1.1.3. Información para pacientes que deseen entrar en un EC.

Los registros de ECs en el campo de la oncología han sido frecuentemente utilizados por los médicos como un medio para que sus pacientes puedan acceder a un determinado fármaco en investigación (36,37).

La aparición del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) ha modificado pautas de actuación en numerosos campos de la práctica médica y de la investigación clínica y concretamente del desarrollo de fármacos. Un ejemplo de esto lo constituye la presión que, principalmente en los Estados Unidos de Norteamérica, han realizado diversos colectivos para conseguir una mayor accesibilidad de los pacientes con SIDA a los tratamientos disponibles, tanto aprobados por la FDA, como en investigación. Directamente derivados de esta presión se ha producido el desarrollo de registros de ensayos clínicos que, como "The AIDS Clinical Trials Information Service" (AIDSTRIALS) promovido por varios organismos oficiales en EEUU, incluida la FDA, recogen aquellos ensayos realizados con fármacos en desarrollo para el tratamiento del SIDA y enfermedades relacionadas. Estos registros permiten a pacientes y médicos el conocer los ensayos clínicos en realización y facilitan que los pacientes entren a participar en los mismos. El paciente recibe un doble beneficio: tiene acceso a nuevos tratamientos aún no comercializados y normalmente el tratamiento y la atención médica son gratuitos.

Parece claro que la posibilidad de que el público en general pueda acceder a la información sobre ensayos

clínicos, especialmente en enfermedades crónicas y/o incurables, da a los pacientes la opción de participar y colaborar más estrechamente en el desarrollo de nuevos fármacos y facilita el proceso de toma de conciencia sobre su propia enfermedad y cuidado.

1.1.4. Otras funciones de los registros de ensayos clínicos.

Algunos RECs son también fuente de consulta para el médico, ayudándole a la resolución de problemas terapéuticos concretos. Así, la base de datos denominada Physician Data Query (PDQ), además de contener información sobre los ensayos clínicos en el área de la Oncología, ofrece información sobre las pautas de tratamiento más aceptadas (36,37). Igualmente el Oxford Data Base of Perinatal Trials (ODPT) contiene revisiones y metaanálisis de los diversos tratamientos alternativos para una patología concreta (38).

Otra función importante que podría cumplir un registro de ensayos clínicos prospectivo sería el control y detección de fraudes en la publicación de ensayos clínicos. Ocasionalmente, agencias reguladoras en este campo han detectado diferencias sustanciales entre el material y métodos del protocolo aprobado y el de la publicación correspondiente (39). Un RECs podría detectar y prevenir estos problemas, especialmente si las redacciones de las revistas solicitaran, como parte del proceso de revisión, información sobre si los protocolos han sido incluidos en un registro y en cual. Esto permitiría que los RECs

constituyesen una vía de control de la calidad de los ECs y de prevención de fraudes de esta naturaleza.

Para su buena operatividad los registros de ensayos clínicos deberían idealmente cumplir algunos requisitos. La recogida de los ensayos a incluir debería ser **prospectiva**. Los registros retrospectivos, completados a través de los ensayos publicados o encuestas sobre ensayos terminados y no publicados, pueden no ser representativos de todos los ensayos realizados. Además el conocimiento de los resultados de un ensayo concreto podría influir en la decisión sobre su inclusión en el registro. Por otra parte, el registro retrospectivo hace imposible algunos de los objetivos de los REC, como la comparación del diseño final con el inicialmente planeado o el favorecer la colaboración desde el inicio de investigadores interesados en el mismo tema (1).

Otra cualidad importante es la **exhaustividad** o inclusión de todos los ensayos planeados en el área de interés. Este requisito es consustancial a la función que debe cumplir un registro y es sin duda de muy difícil cumplimiento. Para lograr la inclusión de todos los ensayos relevantes para un determinado propósito se ha propuesto la creación de un registro de registros. Esta compilación de registros, incluyendo datos sobre el contenido de cada uno de ellos y una breve descripción de los ensayos incluidos en cada registro individual, facilitaría enormemente el acceso a la información. En este sentido es importante llamar la atención sobre el

hecho de que numerosos países en Europa tienen sistemas de aprobación o comunicación previa (40), lo que permitiría la creación de un registro común con relativa facilidad. La administración española ya ha realizado una propuesta en este sentido ante la Comunidad Europea.

1.2. TIPOS DE REGISTRO.

Existen diversos tipos de registros dependiendo de su finalidad, su ámbito de aplicación y sus promotores y vías de financiación (Tabla 1). Según el campo de la investigación clínica que abarcan, los registros pueden dividirse en monográficos, que recogen ensayos clínicos de un área más o menos extensa de la medicina, y aquellos de características interdisciplinares. Entre los primeros tenemos el Oxford Database of Perinatal Trials (38), que recoge ensayos en el campo de la perinatología. Sus fines son: constituir una fuente de revisión de la eficacia y seguridad de la intervenciones en el área de la perinatología, constituir un registro de los estudios completados o en marcha con el fin de coordinar los esfuerzos de los investigadores en este área y promover una aproximación científica a los problemas terapéuticos en este campo, haciendo accesible la base de datos a todos aquellos investigadores y médicos interesados. Esta base de datos incluye un registro de ensayos publicados, un registro de ensayos no publicados, otro de ensayos en marcha o proyectados y finalmente datos derivados de revisiones o metaanálisis en problemas determinados.

UNIVERSIDAD
AUTÓNOMA
DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
BIBLIOTECA

Otro registro monográfico es el International Committee on Thrombosis and Haemostasis Registry (ICT&HR) (41). Este registro incluye prospectivamente estudios multicéntricos y randomizados en el campo de la trombosis y hemostasia. Sus objetivos son hacer accesibles los diseños de los estudios en marcha a otros investigadores en el mismo campo y ayudar a aquellos que planean llevar a cabo o están diseñando nuevos ensayos, así como a quienes están realizando metaanálisis.

En el campo de la oncología existen varios registros nacionales e internacionales. El Physician Data Query. (36,37) recoge información sobre ECs en el área de la oncología y ofrece información sobre las pautas de tratamiento más aceptadas. Su finalidad es facilitar la entrada de pacientes en ensayos clínicos, permitiendo a su médico seleccionar el ensayo apropiado. Los ensayos en marcha se incluyen en el "PDQ Protocol File", mientras que la información sobre los protocolos terminados se recoge en la base de datos denominada CLINPROT. Esta base de datos recoge todos los ensayos promovidos por el National Cancer Institute y aquellos que son remitidos voluntariamente para su inclusión. Otras bases en el área de la oncología se describen en la tabla 1.

Los registros interdisciplinarios incluyen ensayos de cualquier área de la medicina. Habitualmente estos registros son mantenidos por agencias oficiales que llevan a cabo o financian investigación clínica. Entre estos tipos de registro se incluyen el NIH Inventory of Clinical Trials (Office of Medical Applications of Research. National Institutes of Health, Bethesda, Maryland) que incluye estudios clínicos de investigación dirigidos a evaluar

prospectivamente el efecto diagnóstico, terapéutico o profiláctico de una intervención, ya sea ésta un fármaco, un dispositivo, un régimen o un procedimiento. Este registro se inició en 1974 pero suspendió su actividad en 1979, para reiniciarla de nuevo en 1985. Otro registro de similares características lo tiene también la Veterans Administration (VA), el VA Cooperative Studies Program Master List.

En cuanto a la finalidad de los registros, una parte tiene como objetivos facilitar el intercambio de información y los contactos entre investigadores, promover los ECs como la vía adecuada de evaluar las maniobras terapéuticas y facilitar una revisión completa de las opciones terapéuticas (por ejemplo, realización de metaanálisis). Entre este grupo están el ODPT (38) y el ICT&HR (41). Un objetivo reciente de gran interés, ya comentado anteriormente, es el de facilitar información directamente a pacientes sobre ensayos clínicos con fármacos en investigación. Este es el caso del AIDSTRIALS y de otros registros similares en el área del SIDA que se describen en la tabla 1. Por su parte, registros como el del INH y el de la VA tienen como fin el tener información adecuada sobre aspectos descriptivos, financieros y administrativos de los ensayos promovidos y/o financiados por estas instituciones.

Los registros pueden obtener la información de formas diversas. La base de datos ODPT (38) obtiene la información a través de métodos formales de búsqueda bibliográfica (Medline), búsqueda periódica manual de 60 revistas, métodos informales (congresos, conferencias, etc.) y entrevistas y cuestionarios a pediatras y obstetras.

El ICT&HR (41) lo hace esencialmente a través de cuestionarios enviados por correo a investigadores en el área de trombosis y hemostasia. Algunos registros obtienen la información por vía "oficial" como es el caso del PDQ (36,37), AIDSTRIALS, INH Inventory of Clinical Trials y Veterans Administration Cooperative Studies Program Master List. Es de resaltar el hecho de que el AIDSTRIALS es probablemente el único que contiene información de ECs facilitada directamente por la industria farmacéutica a través de las solicitudes de IND a la FDA.

En relación con la obtención de la información se considera de gran importancia si la obtención de la misma se hace de manera prospectiva o retrospectiva. La inclusión prospectiva de los ECs tiene ventajas importantes, tal y como se ha comentado previamente (1). Los registros de ECs pueden incluir ensayos completados, en marcha o en fase de preparación. La mayoría de los registros recogen ensayos en cualquiera de estas etapas (Tabla 1).

La financiación es por razones obvias una parte fundamental en el desarrollo de los registros. La mayoría de los registros están sostenidos por ayudas gubernamentales, y sólo unos pocos por sociedades científicas o privadas, tal como puede verse en la tabla 1.

Tabla 1. Registros de ensayos clínicos: características*.

Registro	Area	Tipo EC	Identificación	Otras características
AIDSTRIALS	AIDS/HIV	Finalizados Activos	ECs bajo IND	USA Fondos: Gobierno
AmFAR Register of AIDS Trials	AIDS	Randomizados Completados Activos	NIH Envío voluntario	USA Fondos: Gobierno
Physician Data Query	Cancer	-ECs: Completados Activos -Estudios observacionales	Correspondencia Envío voluntario	USA Fondos: Gobierno
UK Cancer Trials Registry	Cancer	Completados Activos	Correspondencia Envío voluntario	UK Fondos: Gobierno
EORTC Register of Cancer Trials	Cancer	Multicéntricos	EORTC Envío voluntario	EEC Fondos: EEC EORTC
Oxford Database of Perinatal Trials	Perinatología	Randomizados Completados Activos Planeados	Correspondencia Anuncios	UK Fondos: Gobierno
International Thrombosis & Haemostasis Trial Register	Trombosis y hemostasia	Randomizados Activos Planeados	Correspondencia Envío voluntario	Bélgica Fondos: Universidad
NIH Inventory of Clinical Trials and Studies	Estudios promovidos por los INH	Estudios Clínicos Completados Activos Planeados	NIH	USA Fondos: Gobierno
Neurosurgery Clinical Trials Registry	Neurocirugía	Completados Activos Planeados		
VA Cooperative Studies Program Master List	Estudios promovidos por la VA	Investig. clínica Completados Activos Planeados	Veterans Administration	USA Fondos: Gobierno

Vision Research Trials Register	Oftalmología Optometría	Completados Activos		USA Fondos: Universidad
DENTALPROJ	Odontología	ECs Observacionales Activos Planeados		USA Fondos: Gobierno

*Información tomada de Spilker (4) y del "Meeting on Clinical Trials Registers" (Bruselas, Junio 1991)

1.3. LOS ASPECTOS ETICOS DE LOS REGISTROS DE ENSAYOS CLINICOS.

La utilidad de los registros viene determinada esencialmente por su exhaustividad, aspecto ya comentado, y por su accesibilidad. En el aspecto de la accesibilidad se encuentran enfrentados intereses diversos, por un lado debería ser considerado poco ético la ocultación de la información aportada por los ensayos clínicos, dado que esta información puede cambiar actitudes terapéuticas y tener por tanto repercusión en el adecuado cuidado de los pacientes. Además, es evidente que, aunque la información tenga "propietarios intelectuales" y/o económicos se ha obtenido gracias a la colaboración de los pacientes, de la sociedad en definitiva. Parece lógico que la información derivada de estos estudios debería ser al menos accesible a la propia sociedad, de otra manera se desperdician importantes recursos humanos y económicos (42).

Enfrentado al derecho que tiene la sociedad a acceder a los resultados de los ensayos clínicos, se encuentra el derecho a la confidencialidad que tienen los

investigadores y los promotores de los ensayos. Parece claro que los protocolos de ensayos clínicos y sus resultados contienen información relevante en aspectos de propiedad intelectual e industrial y que en ocasiones esta información tiene un alto valor competitivo; para una industria o grupo de investigadores, conocer los planes de desarrollo de un nuevo tratamiento sería de gran utilidad para compararlos con los suyos propios. Esto puede hacer cambiar la orientación de sus planes y colocarse en una posición más competitiva (4). Naturalmente este aspecto es más importante para los estudios de fase I y II que para los ensayos en fases más tardías de desarrollo.

A la vista de estos intereses contrapuestos es claro que debería arbitrarse la vía que permitiese el acceso a los ensayos clínicos y permitiese a su vez mantener la confidencialidad de los datos considerados importantes por el promotor. Los RECs, como lo demuestra el AIDSTRIALS, son una forma de acceso a la información sobre ECs útil y aceptable por los promotores bajo unas condiciones previamente pactadas en cada caso. Una posible ayuda en esta dirección podría venir de parte de los editores de revistas científicas, requiriendo que el ensayo clínico sometido a revisión editorial esté incluido en algún registro, en paralelismo con el requerimiento, ya usual actualmente, de que se indique el Comité de Ética que ha revisado el protocolo.

1.4. LA LEGISLACION EN MATERIA DE ENSAYOS CLINICOS.

La realización de ensayos clínicos con productos farmacéuticos y preparados medicinales está regulada en España a través del Real Decreto 944/1978 de 14 de Abril (43) y la Orden de 3 de Agosto de 1982 (44).

De acuerdo a esta Legislación "la utilización de cualquier medicamento, ya sea con fines terapéuticos o profilácticos, exige la realización de ensayos clínicos con criterios científicos rigurosamente válidos que aseguren tanto la eficacia terapéutica como la seguridad propia del medicamento", reconociendo además la necesidad de que "queden adecuadamente garantizados los prioritarios derechos de los hombres enfermos y sanos voluntarios en los que han de realizarse tales ensayos".

De acuerdo al espíritu y a la letra de la normativa citada quedan sujetos a la misma todos los ensayos clínicos realizados con fármacos, incluyendo aquellos de fase IV, es decir, los realizados con fármacos comercializados.

La Orden de tres de Agosto de 1982 define los participantes en la realización de un ensayo clínico, promotor, investigador, monitor, Comité de Ensayos Clínicos (CEC) y sujetos del ensayo, y determina sus responsabilidades y /o derechos. De especial interés en relación a la regulación de los ensayos clínicos son las funciones del Comité de Ensayos Clínicos. Dicho Comité debe autorizar la realización de los ensayos propuestos dentro de su área de influencia, garantizando la

cualificación del personal investigador, la disponibilidad de los medios materiales y técnicos precisos para su realización, la calidad y rigor científico del ensayo propuesto y el cumplimiento de las normas éticas y de protección de los sujetos del ensayo. Igualmente el Comité debe tutelar el desarrollo de los ensayos clínicos por él autorizados, supervisando su realización y teniendo conocimiento de cualquier circunstancia relevante que afecte a los ensayos en curso.

Una vez obtenida la aprobación del Comité de Ensayos Clínicos correspondiente debe dirigirse la oportuna solicitud de autorización del ensayo a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios (DGFPS), acompañando el protocolo del ensayo propuesto, el documento de conformidad y aceptación del investigador, el documento de aceptación del Comité de Ensayos Clínicos, el visto bueno del Director del centro correspondiente y el estudio analítico del preparado. Además, y dentro de la documentación del protocolo, se exige adjuntar un resumen de los estudios preclínicos y clínicos ya realizados. Durante la realización del ensayo debe someterse a la DGFPS toda modificación del protocolo original, interpretándose que debe ser acompañada de la aprobación por parte del comité responsable de su seguimiento. Otro aspecto importante dentro de la intervención administrativa en la realización de ensayos clínicos en España es la obligación, tanto del investigador como del monitor, de comunicar a la DGFPS los resultados del ensayo "responsabilizándose con su firma de la concordancia de los datos reflejados en la comunicación y en los informes clínicos individuales obtenidos".

La aplicación de esta normativa es compleja y laboriosa desde el punto de vista administrativo y no pocas veces es lenta, lo que ha provocado la queja en ocasiones de las partes implicadas, fundamentalmente la industria farmacéutica, promotora de la mayor parte de los estudios. Como contrapartida, esta legislación facilita que el organismo encargado de la regulación de los ensayos clínicos (DGFPS) tenga a su disposición, al menos teóricamente, toda la información disponible sobre una parte tan importante de la investigación clínica como es la de los ensayos clínicos con fármacos. También permite que la administración, responsable de la autorización de nuevos medicamentos, conozca los nuevos fármacos en desarrollo antes de que exista una solicitud formal de comercialización, de esta manera la administración puede intervenir en los planes de desarrollo pudiendo establecerse y acordarse desde un principio los requerimientos para la aprobación de un nuevo fármaco, lo cual resulta beneficioso para la administración sanitaria y para las compañías farmacéuticas. Esto es especialmente importante dado que en nuestro país no existe, por el momento, el equivalente a la denominación de Nuevo Fármaco en Investigación ("Investigational New Drug") existente en Estados Unidos de Norteamérica o al Clinical Trials Certificate (CTC) y Clinical Trials Exemption (CTX) británico, para los nuevos fármacos en desarrollo.

1.5. DESARROLLO DE UN REGISTRO BASICO DE ENSAYOS CLINICOS EN ESPAÑA.

Como se ha indicado, la legislación española obliga a que todo ensayo clínico realizado con fármacos en España sea previamente aprobado por un Comité de Ensayos Clínicos y posteriormente por la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios (DGFPS). Esta legislación permitió la recogida y archivo de todos los ensayos clínicos evaluados por la administración sanitaria española desde 1982. En 1987 se realizó un análisis de los protocolos recibidos para su aprobación desde 1982 a 1986 con la finalidad de recoger datos básicos de los ECs evaluados. Estos datos fueron posteriormente actualizados hasta 1988 (40).

Los objetivos que se perseguían con la revisión de los ensayos clínicos desde la puesta en marcha de la legislación sobre ensayos clínicos fueron:

- Evaluar el funcionamiento de la normativa legal que regula la realización de ECs en nuestro país.
- Describir de manera global el tipo de investigación con fármacos realizada en España durante el periodo 1982 a 1988.

El análisis incluyó la revisión de 2007 protocolos de ECs que durante los años 1982 a 1988 fueron remitidos al Ministerio de Sanidad y Consumo para su estudio y aprobación. Durante la revisión se recogieron los

siguientes datos de cada protocolo: Fase de desarrollo en que se incluye el ensayo propuesto, Grupo terapéutico del fármaco experimental, Solicitud o no de aclaraciones al protocolo por parte de los evaluadores del Ministerio de Sanidad y Consumo, su distribución por fases de desarrollo y por Comunidad(es) Autónoma(s) donde se realizó el ensayo clínico aprobado, aprobación o no del EC y la(s) causa(s) de denegación del EC.

Las causas de denegación se agruparon en cuatro grandes grupos:

a) Motivos ético-legales. Incluyen todas aquellas denegaciones debidas a la falta de los documentos legales requeridos por la ley.

b) Motivos metodológicos. Incluyen fundamentalmente aquellos estudios cuyo diseño no permite obtener conclusiones valorables en relación al objetivo del estudio, por falta de un grupo control, definición ambigua de los criterios de elegibilidad, muestra insuficiente, fármaco de control inadecuado o bien utilización de criterios de valoración inadecuados.

c) Datos básicos y/o preclínicos. La falta de datos adecuados de farmacología y/o toxicología animal o sobre las características y especificaciones químico-farmacéuticas del fármaco en estudio.

d) No aportación de datos relevantes. Se refiere a aquellos estudios, sobre todo en fase IV, de los que, por su diseño y planteamiento, no es posible obtener información novedosa y relevante sobre el fármaco o patología en

estudio. En principio se dirige a detectar, fundamentalmente, los estudios de objetivo casi exclusivamente promocional que fueron especialmente frecuentes en nuestro país durante algunos años.

Los resultados de dicha revisión constituyeron el primer paso en el desarrollo de un registro de los ECs remitidos a la autoridad sanitaria para su evaluación

2. OBJETIVOS

El análisis de los ECs evaluados entre 1982 y 1988, aunque limitado a los datos descriptivos más básicos de los ECs con fármacos realizados en España, da una información muy valiosa sobre la situación de la investigación clínica con fármacos en nuestro país. A pesar de ello no permite recuperar con facilidad aspectos importantes sobre las características de los diseños y análisis estadístico utilizados y sobre algunos aspectos éticos y de procedimiento de los mismos. Con estas limitaciones en mente y con la idea de agilizar el complejo trámite burocrático que conlleva la aprobación de ECs en nuestro país, se decidió desarrollar un registro informatizado, o si se prefiere una base de datos de ECs, que recogiese prospectivamente información sobre las características y el proceso de evaluación de los ensayos clínicos con fármacos por parte de las autoridades sanitarias.

Este estudio describe el desarrollo de dicho registro, realiza una evaluación del proceso de autorización de los ECs por la DGFPs durante los años 1989 y 1990 y describe los ensayos clínicos con fármacos realizados en España durante estos dos años con la finalidad de evaluar el rendimiento del registro desarrollado.

Así, los objetivos principales que llevaron al desarrollo de un registro de ensayos clínicos con fármacos de una forma prospectiva y con un soporte informático específico fueron:

2.1. Recogida y archivo de la información relevante de todos aquellos protocolos de ensayos clínicos (PECs) sometidos a la aprobación de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.

2.2. Utilización de la Hoja de Recogida de Datos (HRD) como una lista-guía para la evaluación de los PECs por parte de los evaluadores y elaboración de unas instrucciones para su utilización, de manera que permita una mayor sistematización en la evaluación de los ECs

2.3. Evaluación descriptiva y cualitativa de los aspectos éticos, metodológicos y de monitorización de los PECs enviados a la DGFPS para su evaluación y aprobación, con el fin de describir el tipo y la calidad de la investigación clínica con fármacos e identificar problemas comunes en la misma.

2.4. Proveer de un sistema computerizado que facilitase el manejo administrativo de los PECs sometidos a evaluación.

3. MATERIAL Y METODOS

**DESARROLLO DE UN REGISTRO INFORMATIZADO
PROSPECTIVO.
(BASE ESPAÑOLA DE ENSAYOS CLINICOS-BEEC-)**

3.1. DESARROLLO.

En el año 1987, y tras la experiencia ganada con la elaboración del registro manual de los PECs remitidos para su autorización entre 1982 y 1988, se decidió desarrollar un registro o base de datos de ECs informatizada que cumpliera los objetivos previamente enunciados, desarrollo que constituye una parte fundamental importante del trabajo realizado en esta tesis..

Los aspectos a recoger en dicho registro se definieron en base a las especificaciones existentes en la literatura en cuanto al contenido que debe tener un protocolo, aquellos aspectos que se consideraban adecuados en la publicación de los resultados de ensayos clínicos y los que de acuerdo a la experiencia del equipo de evaluación de ECs del Ministerio de Sanidad y Consumo era importante recoger desde el punto de vista metodológico, ético o administrativo.

La Food and Drug Administration de EEUU de Norteamérica recomienda un formato de protocolo y de su contenido (45). También la CEE, a través del documento "Recommended basis for the conduct of clinical trials of medicinal products in the European Community", da directrices sobre la realización de ensayos clínicos, así como indicaciones sobre los aspectos que deben contener los protocolos de ensayos clínicos (46). Van Riezen y Segal

describen un protocolo estándar con numerosos detalles sobre todos los aspectos a incluir en un protocolo (47).

Igualmente diversos libros describen a nivel teórico y práctico los aspectos metodológicos, éticos y de control de los Ensayos Clínicos (48-52). De la misma manera, existen numerosas publicaciones que describen los errores metodológicos y estadísticos en las publicaciones científicas y los datos que la comunicación de ensayos clínicos debe incluir (17-24, 49-51). Todos estos aspectos fueron tenidos en cuenta en la elaboración de la base de datos y de la guía de usuario que acompaña a la Hoja de Recogida de Datos (HRD).

Una primera versión de la base de datos fué elaborada durante el primer semestre de 1988 y se empezó a utilizar durante ese año, por lo que se poseen datos de aproximadamente la mitad de los ensayos evaluados ese año, aunque éstos son algo incompletos. Este año sirvió como período de prueba para observar el funcionamiento de la Base de Datos y detectar los aspectos que pudieran ser conflictivos en la interpretación sobre como completar cada uno de los campos. Esta primera versión de la Base de Datos fué presentada en la reunión de Comités de Ensayos Clínicos que se celebró en Palma de Mallorca en septiembre de 1988 y en el IV Congress on Clinical Pharmacology and Therapeutics (57). Inicialmente la Base de Datos se componía de 145 items. Con el objeto de mejorar el rendimiento de la base y de facilitar la cumplimentación de la hoja de carga se realizaron posteriores modificaciones en las variables de la base de datos, aumentandose el número total a 164.

3.2. "SOFTWARE".

La base de datos utilizada ha sido la incluida en un programa integrado denominado SIGMA para ordenadores personales compatibles tipo AT. Esta base de datos incluye la posibilidad de utilizar cuatro tipos de campos o variables:

- a) Texto: inclusión de un texto libre de longitud máxima predefinida.
- b) Fechas.
- c) Numéricos.
- d) Cualitativos: constituidos por hasta un máximo de 50 categorías cerradas y predefinidas.

La base se diseñó para que todas los campos fueran obligatoriamente completados. La experiencia del primer año demostró la dificultad de alcanzar este objetivo por lo que se acordó designar con un interrogante aquellos campos que el evaluador no hubiera completado por razones diversas. Puesto que la aplicación no permite la recuperación de campos vacíos este procedimiento nos facilita el recuperar aquellos campos que no estén evaluados y contabilizarlos como tal.

Esta base de datos tiene las siguientes capacidades:

- La búsqueda de datos y su tratamiento puede ser realizado con todos las fichas o bien con únicamente aquellas que cumplan determinados criterios. Es posible establecer condiciones para cualquier campo y encadenar varios campos utilizando los operadores lógicos

"y"/"o"/"no". Por ejemplo, podemos recuperar aquellos PECs realizados con fármacos antihipertensivos que sean controlados, randomizados y clasificarlos según la fase de desarrollo.

- Clasificación y ordenación de las fichas.

- Creación de subarchivos con aquellas fichas que satisfagan condiciones predeterminadas.

- El paquete integrado permite el análisis estadístico de los datos sin necesidad de crear archivos complementarios.

- Es posible la importación y exportación mediante archivos en código ASCII, lo que permite el intercambio de datos con numerosos programas.

3.3. DEFINICION DEL CONTENIDO DE LA BASE DE DATOS.

La base de datos y la hoja de recogida de datos correspondiente se estructuró siguiendo una serie de principios básicos, previos a la definición del su contenido concreto.

- a) Su estructura debía seguir lo más cercanamente posible los proceso administrativo y de evaluación de los PECs que se realizan en la DGFPs.

b) La HRD debía tener la misma estructura de la base de datos, de manera que permitiese la carga de los datos sin ningún paso intermedio.

c) Cada ficha de la base de datos debía contener diversos tipos de variables, por lo que se decidió la utilización de la aplicación informática descrita, que permite mezclar variables numéricas, alfanuméricas y de texto.

d) Con el objeto de facilitar la obtención de los datos la aplicación informática debía permitir el tratamiento estadístico directo de los mismos.

e) Cada ficha contendría la información de un protocolo, fuese realizado en uno o en varios centros.

f) El contenido de la HRD, y por tanto de la base de datos, fué definido con el objetivo de recoger los datos que identifican el estudio, los aspectos administrativos del proceso de evaluación y aprobación y todos aquellos aspectos metodológicos, éticos y de control o monitorización que se consideraron como importantes durante la planificación y realización de un ensayo clínico.

g) Siempre que fuera posible los campos o variables que compusieran la base de datos deberían ser descriptivos, de manera que su significado fuera inequívoco.

h) Los aspectos que requiriesen necesariamente una evaluación de la calidad deberían ser juzgados en una escala simple (Bueno-Regular-Malo) con respecto a lo

descrito en el protocolo. Por ejemplo, el juicio sobre si la randomización es adecuada se basaría en la descripción de ésta en el protocolo. Aquellas variables consideradas de extrema importancia se evaluarían como "Adecuadas" o "Inadecuadas".

i) Al menos una evaluación global de los diferentes aspectos del ensayo debía ser incluida en la base de datos.

j) La hoja de recogida de datos debería acompañarse de una guía de usuario que permitiese orientar al evaluador sobre los aspectos a considerar en cada variable, facilitándose de este modo la homogeneidad y sistematización de la evaluación.

k) Para la elaboración de la guía para completar la HRD se siguió el principio básico de que el protocolo y la documentación adjunta deberían contener todas aquellas descripciones necesarias para poder conocer el objetivo, diseño exacto del ensayo y los procedimientos que se llevaran a cabo durante la realización mismo, así como el tratamiento estadístico a realizar.

Actualmente, el registro o Base Española de Ensayos Clínicos se compone de 164 campos agrupados en 11 secciones que abarcan los aspectos más importantes a la hora de evaluar un PEC : Datos de Identificación, Resultado de la Evaluación, Datos Básicos de Evaluación, Tipo de Ensayo Clínico, Diseño, Selección de la Población, Descripción del Tratamiento, Evaluación de la Respuesta, Aspectos Eticos, Monitorización del Ensayo y Aspectos Estadísticos.

El contenido completo de la base de datos se encuentra especificado en la Hoja de Recogida de Datos (HRD) u hoja de carga, que se describe en el Anexo junto con las instrucciones elaboradas para completar dicha hoja. De manera resumida la estructura y contenido de la Base Española de Ensayos Clínicos es la siguiente:

3.3.1. Datos de identificación (Campos 1-44).

Esta sección comprende 44 variables o items destinados a identificar el protocolo, el fármaco en investigación, el promotor y monitor del ensayo clínico y el o los Comités de Ensayos Clínicos responsables de la evaluación y seguimiento del estudio. Incluye también las fechas administrativas (registro, resolución, recepción de resultados, etc.), el cumplimiento con los aspectos administrativos y la duración total del ensayo.

3.3.2. Resultados de la evaluación (Campos 45-53).

Este apartado recoge en 8 campos los aspectos relacionados con el resultado de la evaluación realizada por la Administración, tales como la solicitud o no de aclaraciones al protocolo, sobre qué variables se han solicitado, si ha habido modificaciones posteriores a esta solicitud de aclaraciones y tipo de las mismas, decisión administrativa adoptada sobre el protocolo (aceptación o denegación) y razones para la denegación en su caso.

3.3.3. Datos de evaluación previos al ensayo (Campos 54-56).

Estos tres puntos o variables- datos preclínicos, datos clínicos previos y aportación a lo conocido del ensayo en evaluación- definen si el protocolo propuesto es apropiado en relación a lo que ya se conoce del fármaco en cuestión y si es coherente con el desarrollo del mismo. Cualquier evaluación como inadecuada en uno de estos puntos debería cuestionar muy seriamente la aprobación del protocolo.

3.3.4. Tipo de ensayo clínico (Campos 57-75).

En este apartado se describe la fase y objetivo del estudio (eficacia, seguridad, farmacocinética, etc.) y si éste es unicéntrico o multicéntrico, así como el tipo de población a incluir en el mismo (pacientes o voluntarios, adultos, ancianos, niños, etc.) y la patología en estudio.

3.3.5. Diseño del ensayo clínico (Campos 76-94).

Indica si el objetivo del ensayo está adecuadamente definido, si el EC será controlado y el tipo de control utilizado, si será randomizado y ciego y si el enmascaramiento afectará al paciente, al evaluador y/o al análisis de los resultados. También se indica si existirán períodos de preinclusión y/o de lavado en alguna fase del estudio. Al final del apartado se incluye una evaluación de la calidad de estos aspectos y la opinión global del evaluador sobre el diseño del estudio.

3.3.6. Selección de la muestra (Campos 95-103).

En esta sección se trata de describir y evaluar el proceso de selección de los sujetos del ensayo, los criterios a aplicar en su inclusión y retirada del ensayo, las previsiones existentes sobre el número de sujetos necesarios para probar la hipótesis estadística y la capacidad para reclutar los pacientes previstos. Finalmente se realiza una evaluación global de todo el apartado.

3.3.7. Descripción del tratamiento (Campos 104-132).

Se describe la dosis y pauta del fármaco en estudio y de los controles si procede. Se realiza una evaluación de la descripción de las pautas terapéuticas y se indica si se incluyen los datos galénicos de la formulación en estudio.

3.3.8. Evaluación de la respuesta (Campos 133-141).

En esta sección se evalúa si en el protocolo se establece claramente una variable principal de evaluación, si los parámetros de eficacia y seguridad se definen claramente y de acuerdo a los criterios internacionalmente aceptados y si estos parámetros son relevantes en relación al objetivo del ensayo. También se describe y evalúa la posible influencia de los tratamientos concomitantes en la respuesta observada y los métodos para detectar el incumplimiento terapéutico y los

acontecimientos adversos durante el desarrollo del estudio. Al final del apartado se realiza una evaluación global del mismo.

3.3.9. Aspectos éticos (Campos 142-149).

Se recogen y evalúan las previsiones hechas con el fin de cumplir con las normas éticas recogidas en la legislación española y requeridas internacionalmente en la investigación biomédica. Se indica si el consentimiento se otorgará de forma oral o escrita y si se dispone de una hoja específica conteniendo la información a facilitar al sujeto del ensayo. También, se recoge si están o no indicados en el protocolo aspectos como la contratación de un seguro de protección para los pacientes, la indicación de los acuerdos económicos entre promotor e investigador y si consta la política de publicación del estudio.

3.3.10. Control o Monitorización del ensayo clínico Campos 150-158).

En esta sección se indica si en el protocolo se prevé la realización del ensayo clínico siguiendo las recomendaciones de Buena Práctica Clínica. En caso contrario, se evalúan los procedimientos previstos en el protocolo para asegurar un manejo correcto del fármaco, para monitorizar el desarrollo del ensayo y asegurar el seguimiento del protocolo. Se evalúa la existencia de un calendario para el desarrollo del estudio y el método y el tiempo que se conservará la documentación del ensayo. Igualmente se evalúa la consistencia entre el cuaderno de

recogida de datos y el protocolo. Al final de la sección se hace una valoración global de las medidas previstas para asegurar un correcto control del desarrollo del ensayo.

3.3.11. Análisis estadístico (Campos 159-164).

En esta sección se indica si se han tomado en consideración aspectos estadísticos básicos (previsión de análisis intermedios, criterios de terminación si procede, análisis por intención de tratar e identificación de estratos). Al igual que en el resto de los apartados, se realiza una evaluación global del análisis estadístico previsto en el protocolo.

3.4. RECOGIDA DE LOS DATOS Y ACTUALIZACION DE LA BASE DE DATOS.

Como se ha indicado anteriormente, todos los PECs deben ser aprobados por un Comité de Ensayos Clínicos y posteriormente remitidos a la DGFPS. Una vez registrado, el protocolo es evaluado por los técnicos de esta Dirección General siguiendo y completando la HRD u hoja de carga de la base de datos, que es utilizada a su vez como una lista guía para ayudar en la evaluación del protocolo.

El resultado de la evaluación puede llevar a una autorización directa del PEC o bien a la solicitud de aclaraciones al mismo. Dichas aclaraciones se indican en el ítem 46, anotando el número o números de los campos sobre los que se ha solicitado la aclaración. El contenido

de la HRD es entonces transferido al ordenador. Una vez que se recibe contestación a las aclaraciones solicitadas por la DGFPS, se procede a modificar el registro de la base de datos para reflejar el contenido definitivo del protocolo. Este proceso de aclaraciones puede ocasionalmente repetirse varias veces y al final del mismo se emite la resolución de autorización o de denegación para la realización del protocolo. Si durante el desarrollo del ensayo se producen modificaciones del protocolo que requieran la modificación del registro de la base de datos se procede como en el caso de las aclaraciones y se anota el/los campos modificados en el ítem 48.

Una vez finalizado el ensayo y recibidos los resultados se indica esta circunstancia en la base de datos. Mediante dos campos (tiempo de duración del ensayo y fecha prevista de finalización) es posible en cualquier momento conocer qué ensayos deberían haber terminado y reclamar los resultados si no han sido remitidos ya.

Es de resaltar que algunos datos son completados de manera sistemática por la persona encargada de la carga de los datos en la base, aunque el protocolo no se evalúe, ya que constituyen esencialmente datos de tipo administrativo que están conectados con el mantenimiento de otras bases de datos del Ministerio de Sanidad y Consumo. Estos datos se refieren al promotor del ensayo y centro(s) donde va a llevarse a cabo, fármaco experimental, grupo terapéutico, fase del ensayo, dictamen y fechas correspondientes al trámite administrativo.

Algunos de los ítems o campos de la base de datos, aunque incluidos inicialmente, no se completan por razones diversas. La puntuación inicial y final, campos 49 y 50 no se completan al no haberse desarrollado un sistema de puntuación. Esto se ha debido a la dificultad para ponderar los valores relativos de cuestiones tan dispares como la legislación y los requisitos administrativos, la ética y la metodología, de manera que ensayos con un diseño perfecto podrían ser denegados por razones no metodológicas pero perfectamente razonables.

El campo número 71, patología, se pensó en un principio que fuese completado siguiendo la clasificación del Index Medicus o de la O.M.S. La necesidad de armonizar la clasificación de enfermedades en diversas bases de datos del Ministerio de Sanidad y Consumo, y el desarrollo que entonces se hacía de una nueva versión de la clasificación ATC de la OMS, retrasó la decisión sobre este aspecto y su entrada en uso. Hasta 1990 se ha completado la patología en estudio de forma literal, lo que hace que este campo sea de difícil recuperación excepto por listado. Esto no plantea en principio problemas, puesto que la clasificación del grupo terapéutico del fármaco experimental nos da una clasificación aproximada de la patología en estudio que resulta suficiente para explotaciones globales de la base de datos.

Una vez desarrollada la base de datos informatizada que se acaba de describir, los datos disponibles de los ECs comprendidos entre los años 1982 y 1988 fueron incorporados a la misma, abriéndose un registro para cada ensayo. Esta inclusión en la base de datos tuvo por objeto el incorporar la accesibilidad y facilidad de manejo que

aporta un sistema informatizado a la información recogida retrospectivamente.

De esta manera la **Base Española de Ensayos Clínicos (BEEC)** incorpora actualmente información sobre los protocolos de ensayos clínicos sometidos a aprobación desde el año 1982 hasta la actualidad.

3.5. ESTRATEGIA DE EXPLOTACION DE LA BASE DE DATOS.

Para este estudio se diseñó una explotación del contenido de la base de datos para los años 1989 y 1990 que indicara en qué medida se han cumplido los objetivos propuestos cuando se diseñó la base de datos, su potencialidad como registro nacional de ECs, el rendimiento de la aplicación utilizada y sus posibles deficiencias. Especialmente se dirigió a evaluar aquellos aspectos que pudieran describir la investigación clínica con fármacos en nuestro país.

Los aspectos estudiados son los siguientes:

3.5.1. Características del proceso de aprobación.

En este apartado se recuperaron el número de protocolos que se encontraban en alguna de las situaciones administrativas posibles: autorizado, denegado, en trámite o anulado. Igualmente se recuperaron los datos referentes

a los PECs a los que se solicitó aclaraciones durante el proceso de evaluación en la DGFPs, tipo de aclaraciones solicitadas, modificaciones realizadas y motivo o motivos para la denegación del ensayo.

Para el resto de los resultados se creó un subarchivo conteniendo los PECs aprobados en los años 1989 y 1990. Se excluyeron de este estudio 2 ensayos de 1989 y 23 de 1990 en los que no se había completado la Hoja de Recogida de Datos de la base. Así, los resultados están basados en 200 protocolos de 1989 y 265 de 1990, que constituyen el 99% y 92% respectivamente del total de protocolos autorizados en esos años.

De estos protocolos se estudiaron:

3.5.2. Características generales de los PECs.

Incluye la recuperación de los datos contenidos en la BEEC sobre aquellas características útiles para describir la situación de la investigación clínica con fármacos: tipo de promotor de los ensayos, porcentaje de estudios multicéntricos e internacionales respecto al total, tipo de población incluida en los ensayos, seguimiento o no de normas de Buena Práctica Clínica incluyendo el tipo de consentimiento informado utilizado, oral o escrito, y si se utilizó una hoja específica de información para el paciente.

3.5.3. Descripción de las características metodológicas de los ensayos clínicos.

Se ha recuperado la información referida al número de pacientes que se incluyen en los ensayos realizados, porcentaje de ensayos controlados y tipo de control utilizado, porcentaje de ensayos randomizados y realizados con técnicas de enmascaramiento y tipo de diseño utilizado.

3.5.4. Evaluación de la calidad de los ensayos.

Para la evaluación de la calidad de los protocolos autorizados en España se han seleccionado dos grupos de campos o variables contenidas en la BEEC.

El primer grupo de variables (BEEC1) se ha seleccionado siguiendo los criterios utilizados por diversos autores para evaluar la calidad de los ensayos clínicos publicados(17-19,33,58). Las variables consideradas fueron 11 y se encuentran detalladas en la tabla 2. Se consideró que estas 11 variables elegidas eran equivalentes a los criterios correspondientes utilizados por los autores mencionados. Siguiendo el tipo de evaluación realizado por DerSimonian et al., (18) se ha contabilizado el porcentaje de ECs que fueron evaluados positivamente ("Adecuado"/"Si") en relación a cada una de las variables elegidas. Siguiendo el tipo de ensayos que se evalúan en los artículos mencionados se seleccionaron aquellos ensayos de la BEEC que eran controlados y randomizados.

Tabla 2. Criterios seleccionados para la evaluación de la calidad de los PECs.**BEEC1:** criterios utilizados en la literatura.**BEEC2:** criterios de evaluación preensayo y de evaluación global incluidos en cada una de las secciones de la Base Española de EC.

BEEC1	BEEC2
Criterios de Selección	Datos Preclínicos
Pérdidas Prealeatorización.	Datos Clínicos
Aleatorización.Ciega	Aportación del EC
Descripción de la Aleatorización.	Definición del Objetivo
Paciente Ciego	Eval. Global de Diseño
Evaluador Ciego	Eval. Global de la Muestra
Criterios de Retirada	Eval. Global Respuesta
Descripción del Tratamiento	Descripción del Tratamiento
Recogida de RAs	Eval. Global del Control
Eval.Trat. Estadístico	Eval.Trat. Estadístico
Predeterm. Muestral	Requerimientos Eticos

El segundo grupo de variables (BEEC2) está constituido por las evaluaciones preensayo y por las evaluaciones globales que figuran en cada sección de variables de la BEEC (Tabla 2). Al igual que en el caso anterior se contabiliza el porcentaje de PECs valorados positivamente en cada una de las variables. A diferencia de la evaluación que se ha denominado BEEC1, se seleccionaron todos los protocolos autorizados y no autorizados que fueron evaluados.

La calidad de los PECs se expresa como el porcentaje de protocolos "Adecuados/Si" para cada variable elegida. La representación de la calidad global se realiza mediante la mediana de los porcentajes obtenidos en las 11 variables y los percentiles 25, 75, 10 y 90. La representación gráfica se realiza mediante los gráficos denominados "Box and Whiskers". Para las comparaciones estadísticas se utiliza el Test de Mann-Whitney. En ambos casos se utiliza el programa estadístico Statview SE+Grafics (Abacus Concepts Inc., 1988) para ordenadores Apple McIntosh.

3.5.5. Calidad del mantenimiento de la Base de Datos.

Tras la explotación de la BEEC se ha intentado evaluar de alguna manera la calidad de su mantenimiento recogiendo, de aquellos campos en que se recuperó la información de todas las categorías de cada variable, el porcentaje de "interrogantes" y de PECs que tuviesen un determinado campo sin completar. Los campos de los que se recuperaron el total de categorías han sido los correspondientes a la situación administrativa, solicitud o no de aclaraciones, promotor, nº de centros participantes, fase, grupo terapéutico, tipo de control, diseño, población, nº de pacientes por centro y por ensayo, tipo de consentimiento informado solicitado y evaluación global de cada una de los grupos de variables. Evidentemente este control se hizo con los PECs incluidos en este estudio.

El total de los protocolos presentados se tuvo en cuenta para las variables incluidas en el apartado de

características del proceso de aprobación; el total de protocolos autorizados para el grupo terapéutico, promotor y centros participantes. Para el resto se contabilizaron los protocolos aprobados (más protocolos denegados, en el caso de las evaluaciones globales) y que fueron evaluados.

Los datos de situación administrativa, solicitud de aclaraciones, fase, grupo terapéutico, centros participantes y promotor estaban completos en su práctica totalidad. Es también importante reseñar que 2 protocolos de 1989 y 23 de 1990 no fueron evaluados siguiendo la HRD, teniendo solamente completados sus correspondientes fichas los datos básicos de identificación, promotor, grupo terapéutico y hospitales participantes.

Durante la explotación de los resultados únicamente se completaron los datos de fase para 20 protocolos y los de grupo terapéutico para 40, comprobándose que no procedía en los casos que así era. En las variables que describen el tipo de diseño se resolvieron las discrepancias existentes; 5 de los protocolos de 1990 no indicaban el estudio como controlado cuando sí se señalaba como randomizado. La tabla 3 indica, para cada una de las variables, el porcentaje de PECs que no estaban completados. Como puede observarse, el porcentaje de ensayos que no tienen completadas las diferentes variables es relativamente pequeño para una base de datos de esta magnitud. La media de los porcentajes de PECs que no tienen cumplimentadas las variables es de 3,8 y 3,1 (Rango: 0-10,4) para los años 1989 y 1990.

Tabla 3. Porcentaje de PECs cuyas HRDs no contenían información en las variables estudiadas.

Variable*	1989	1990
Centro	0	1,1
Tipo de Control	1,7	3
Población	0	0,7
Nº de Pacientes por Centro	3,5	8,3
Nº de Pacientes por Ensayo	3	4,9
Tipo de Consentimiento	0	0
Datos Preclínicos	5,2	0
Datos Clínicos	6	0
Aportación al ensayo	9,2	1,1
Definición del Objetivo	2,8	3,6
Eval. Gl. de la Muestra	10,4	2,2
Descripción del Tratamiento	1,6	1,1
Juicio Gl. de Eval. de la Respuesta	6	8,8
Eval Gl. del Control	8	9,4
Trat. Estadístico Previsto	1,6	3,6
Requirimientos Éticos	3,6	0,1
PORCENTAJE GLOBAL	3,8	3,1

*Se indican las variables de las que se recuperaron todas las categorías y en las que, por tanto, pudo identificarse las que no estaban completadas. No se incluyen las variables que describen las características básicas de los ensayos (ver texto).

Aunque retrospectivamente no es posible conocer las razones para que estos campos no se hayan completado, una entrevista con los evaluadores ha indicado como una

de las causas más comunes, el hecho de que no procediese la evaluación de esa variable en ese protocolo concreto. Durante la explotación de los resultados se ha confirmado que algunas variables no se completaban porque no procedía. Esto se observó especialmente en los campos grupo terapéutico, fase y número de pacientes incluidos por centro y ensayo. Aunque el interrogante nos permite conocer qué ensayos no tienen completada una variable no podemos determinar si ésta no se ha completado por error o bien por no proceder. En estos campos quizás sería conveniente añadir una condición de "No procede", con el fin de facilitar el análisis de los datos en el futuro.

Entre las deficiencias que han podido observarse durante la explotación de la base de datos la única relevante es la dificultad para recuperar más de una variable sobre la que se ha solicitado aclaraciones en un conjunto de protocolos, las modificaciones postaclaraciones realizadas y las causas de denegación o no conforme. Así, si bien resulta sencillo conocer el número de protocolos a los que se ha solicitado alguna aclaración en relación a una variable concreta, por ejemplo la predeterminación muestral, resulta compleja la selección de los protocolos a los que se les pidió alguna aclaración en relación con la selección de la muestra. En este último caso, es necesario listar los ensayos que en el campo aclaraciones contienen algún ítem de los indicados y después contar el número de protocolos con al menos una aclaración sobre la selección de la muestra.

Otro problema que se ha encontrado es que el número de centros nacionales participantes es completado con el número proyectado, mientras que los campos indicando

cada hospital se completa conforme se va realizando la autorización. Por esta razón, la recuperación se ha realizado a través de estos últimos, desechando la cifra de centros participantes indicada en el campo 14. Esta situación tiene el inconveniente de conllevar una actualización muy laboriosa de la base de datos.

4. RESULTADOS

4.1. CARACTERÍSTICAS DEL PROCESO DE APROBACION.

Durante los dos años considerados se presentaron para aprobación un total de 647 protocolos de ensayos clínicos, 298 en 1989 y 349 en 1990. Como resultado de la evaluación realizada por la DGFPS, resultaron autorizados 202 (68%) y 288 (83%) respectivamente, siendo denegados un 19 y 4% para cada año. El resto de los protocolos fueron anulados (12 y 5%) o se encuentran en trámite (1 y 8%) (Figura 1).

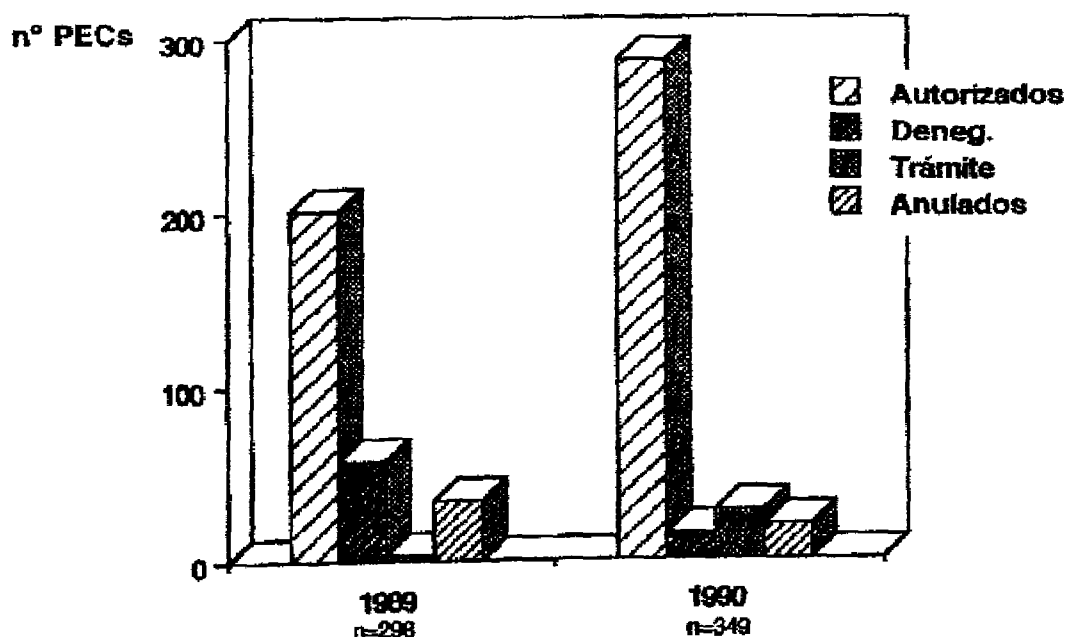


Fig. 1: Distribución de los PECs presentados en los años 1989 y 1990 según su situación administrativa.

Del total de ensayos clínicos presentados, el porcentaje de protocolos que recibieron algún tipo de aclaración, sobre al menos un aspecto del protocolo, fué

del 72% (215) en 1989 y del 55 % (192) en 1990. De aquellos protocolos en que se solicitaron aclaraciones, la media por protocolo fué de 4 y 5,4 respectivamente.

La variable o aspecto que más frecuentemente fué motivo de solicitud de aclaraciones fué la Hoja de Información Específica para el paciente; 90 protocolos (42% de los PECs con solicitud de aclaraciones) recibieron una solicitud de aclaración sobre este aspecto en el año 1989 y 74 (39%) en 1990. La tabla 4 muestra el número de protocolos a los que se solicitó aclaraciones sobre las variables que se han considerado más importantes y/o fueron más frecuentemente solicitadas.

Entre los aspectos metodológicos y de diseño destacan en ambos años la descripción de la randomización, la predeterminación de la muestra y los criterios de selección de los pacientes. Entre los aspectos preensayo se solicitó aclaración al respecto de la relevancia y aportación del ensayo en 46 protocolos.

Referiendonos a los protocolos autorizados, 148 (73%) en 1989 y 152 (53%) en 1990, lo fueron tras recibir aclaraciones. Todos los protocolos a los que se les solicitaron aclaraciones, excepto 9 en 1989 y 6 en 1990, fueron modificados en todo o en parte antes de la autorización.

Tabla 4. Aclaraciones más frecuentemente solicitadas y número de protocolos en los que se solicitó.

Variable	<u>1989</u> n=298	<u>1990</u> n=349
PROTOCOLOS CON ACLARACIONES	215	192
TOTAL DE ACLARACIONES SOLICITADAS	905	1006
ASPECTOS PREENSAYO		
Datos Preclínicos	9	11
Datos Clínicos	25	29
Aportación del Ensayo	46	25
Aspectos Administrativos	35	50
ASPECTOS METODOLOGICOS		
Definición del Objetivo	19	13
Controlado	25	11
Descripción de la Randomización	74	52
Mantenimiento del Ciego	21	21
Selección de los Pacientes	30	33
Predeterminación de la Muestra	50	35
Criterios de Retirada	35	41
Descripción del Tratamiento	20	19
"End-point" Principal	21	25
Recogida de Reacciones Adversas	31	44
Hoja de Recogida de Datos	24	23
Análisis por Intención de Tratar	24	41
Tratamiento Estadístico	25	27
ASPECTOS ETICOS		
Hoja Oficial de Consentimiento	43	40
Consentimiento Específico	90	74

Tabla 5. Número de PECs presentados y denegados en los años 1989 y 1990 según la causa (existe más de una causa por protocolo).

	<u>1989</u> (n=57)	<u>1990</u> (n=14)
1.Datos Preclínicos	1	2
2.Datos Clínicos	6	2
3.Aportación del Ensayo	31	4
4.Aspectos Administrativos	5	2
5.Metodología	34	12
Diseño	33	10
Población en Estudio	21	2
Evaluación de la Respuesta	12	5
Descripción del Tratamiento	5	1
Análisis Estadístico	8	3
6.Aspectos Éticos	9	1
7.Seguimiento de BPC	2	1

Entre las causas más frecuentes de denegación de los ensayos están las de tipo metodológico y la consideración por parte de los evaluadores de que el estudio propuesto es irrelevante y/o redundante, lo que en esencia coincide con los motivos de solicitud de aclaraciones. Una relación completa de las causas de denegación se observa en la tabla 5.

4.2. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PROTOCOLOS DE EC AUTORIZADOS.

Fase de desarrollo.

Si consideramos estudios en fase IV todos aquellos realizados con fármacos comercializados, en la

distribución de los PECs aprobados durante los años 1989 y 1990, es de destacar el elevado número de estudios en fase IV, 48 y 84 para 1989 y 1990 respectivamente, lo que constituye el 27% de los PECs de ambos años. Si por el contrario, seguimos una clasificación más "técnica", incluyendo como fase I, II y III los ensayos que, aunque están realizados con fármacos comercializados, estudian nuevas indicaciones, eficacia o seguridad en poblaciones especiales, etc., y que en la base de datos vienen indicados como IV.1, IV.2 y IV.3, la distribución por fases muestra, para el conjunto de los dos años, un porcentaje de protocolos en fase IV del 3%, en fase III del 57%, en fase II del 28% y en fase I del 12% (Figura 2).

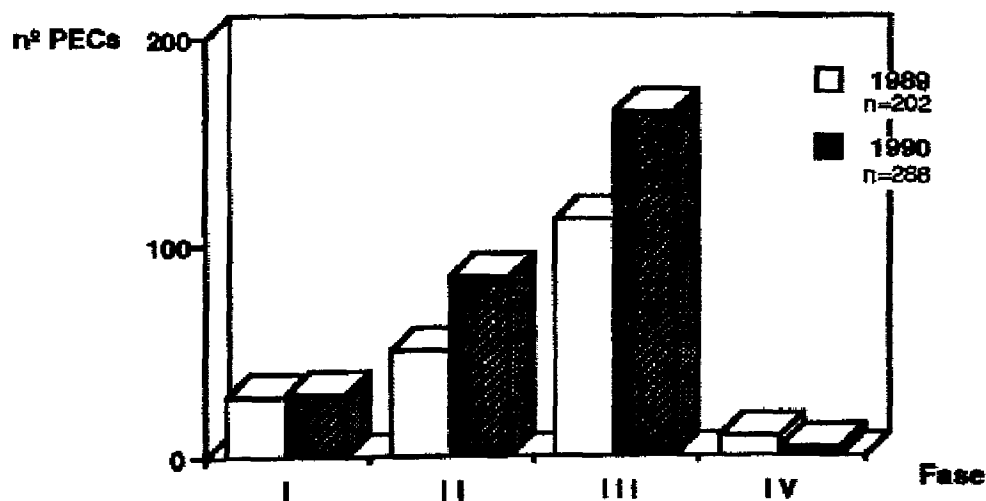


Fig. 2: PECs autorizados distribuidos según la fase de desarrollo. Los protocolos de las categorías IV.1, IV.2 y IV.3 se han incluido en las fases I a III.

Grupo terapéutico.

La distribución de los PECs según el grupo terapéutico del fármaco experimental queda reflejada en la figura 3. Como se puede observar, predominan los PECs con fármacos de los grupos A (aparato digestivo y metabolismo, 11,5%), C (cardiovascular, 16,6%), J (antiinfecciosos, 13,1%) y N (sistema nervioso central, 11,3%).

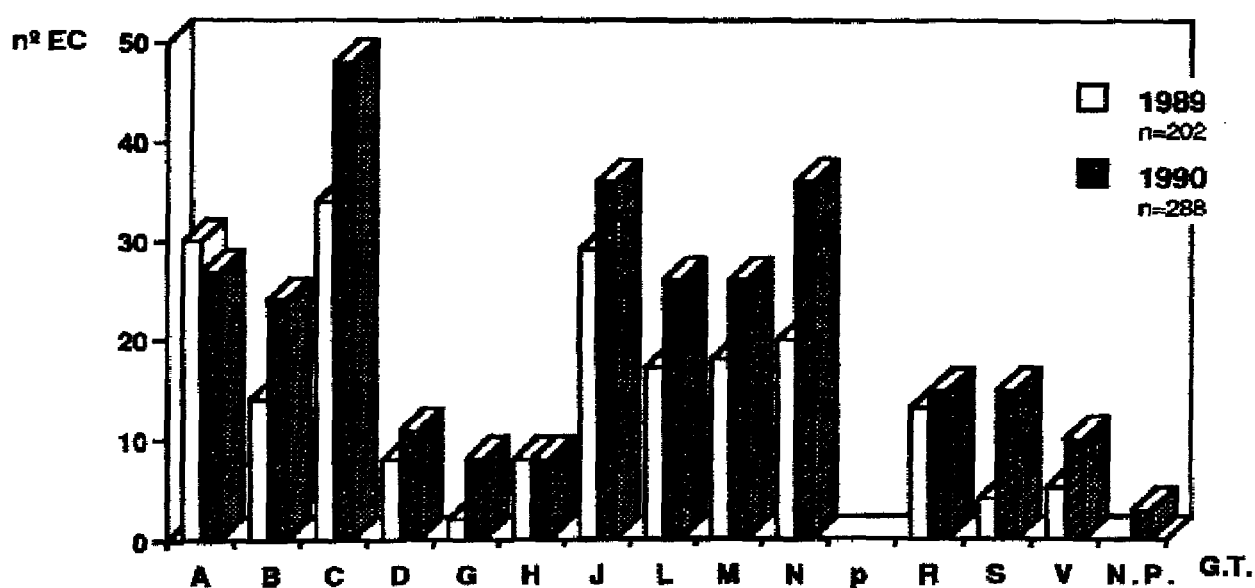


Fig. 3: Distribución por grupo terapéutico de los PECs aprobados en 1989 y 1990.

A: Ap. Digestivo y Metabolismo
 B: Sangre y Org. Hematop.
 C: Ap. Cardiovascular
 D: Dermatológicos
 G: Prod. Genito-Urinaros
 H: Hormonas no Sexuales
 J: Antiinfecciosos Via General
 L: Citostáticos

M: Ap. Locomotor
 N: Sist. Nervioso Central
 P: Parasitosis
 R: Ap. Respiratorio
 S: Organos de los Sentidos
 V: Varios
 N.P.: No Procede

Centros participantes.

El tipo de EC según los centros participantes en cada uno de ellos se muestra en la figura 4. Para los años 1989 y 1990 el 41,5 y 36,2 % de los estudios fueron unicéntricos, un 26,5 y un 35,9 % fueron multicéntricos nacionales y el 32 y 26,8% respectivamente fueron multicéntricos internacionales.

El número de pacientes que se incluyó por centro fué menor de 30 en 142 de los 200 protocolos aprobados y evaluados en 1989 (71%) y en 173 de los 265 de 1990 (65,3%). Se preveía incluir entre 31 y 100 pacientes por centro en 43 y 51 protocolos de 1989 y 1990 (21,5 y 19,2%) respectivamente. Más de 100 pacientes por centro se incluían en 8 y 19 protocolos.

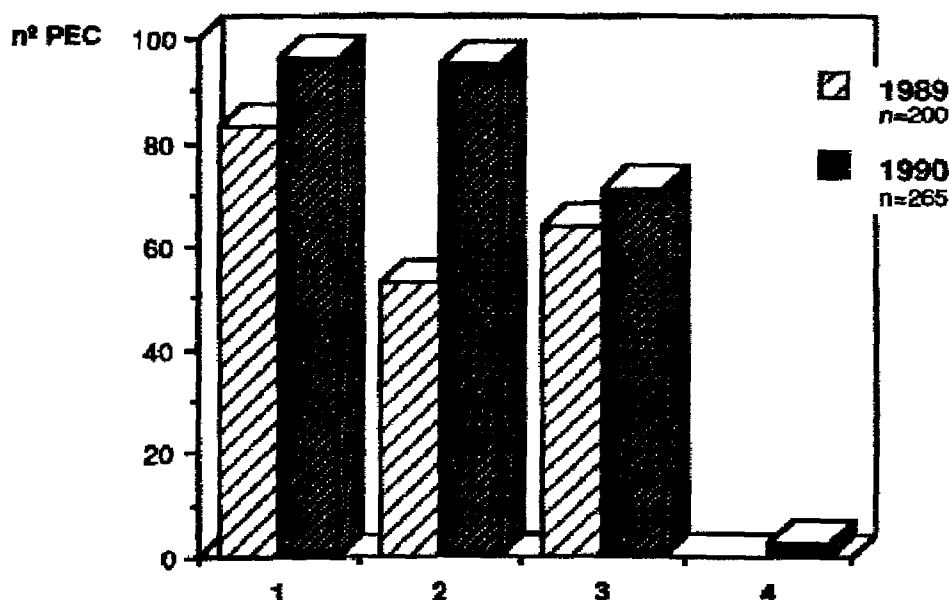


Fig. 4: Distribución del tipo de PECs según fuesen unicéntricos (1), multicéntricos nacionales (2) o internacionales (3); 4= no precisado.

En 7 protocolos de 1989 y 22 de 1990 no consta el número de pacientes a incluir por centro, bien por no constar en el protocolo o por que no procediese (estudios secuenciales y de randomización central, estudios de uso compasivo de fármacos, estudios con antineoplásicos en fase II, etc.).

Distribución geográfica.

El número total de centros españoles participantes en los ECs autorizados en ambos años fué de 1013, 410 en 1989 y 603 en 1990.

En cuanto a la participación de las diferentes comunidades autónomas del país en la investigación con fármacos es evidente una importante concentración de la misma en las comunidades de Cataluña (esencialmente Barcelona) y Madrid, donde están localizados el 26% y 23% respectivamente de los centros participantes en ECs (Figura 5). La participación de la Comunidad Valenciana y de Andalucía es apreciablemente menor (un 11% y 9% del total de los centros radican en estas comunidades), siendo la de cada una de las demás comunidades menor del 5%.

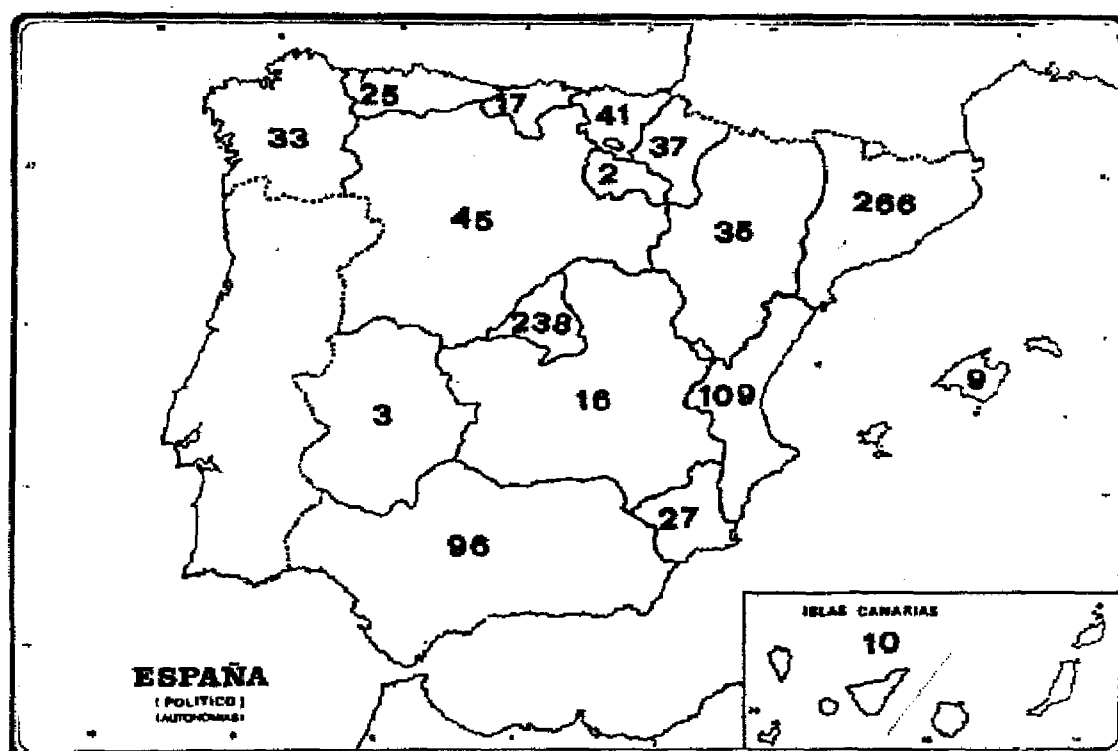


Fig. 5: Número de centros participantes en cada una de las Comunidades Autónomas durante el bienio 1989-1990.

Población en estudio.

La mayoría de los ensayos se realizan en pacientes. La participación de voluntarios sanos estaba prevista en un 16% de los protocolos presentados en 1989 y un 11% en 1990. En cuanto al rango de edad la participación es fundamentalmente de sujetos adultos (Tabla 6). Las poblaciones consideradas especiales son raramente incluidas en los ECs. Los ancianos, formando parte fundamentalmente de una población general, se incluyen en el 13 y 20% de los ensayos. La población infantil participó en un 9,5% de y 8,7% de los ensayos de de 1989 y 1990 respectivamente, bien en ECs exclusivos para esta edad o bien formando parte de poblaciones más generales. Unicamente 2 ensayos en 1990 se realizaron con gestantes.

Tabla 6. Tipo de población incluida en los PECs autorizados y evaluados en los años 1989 y 1990 .

	<u>1989</u> (n=200)	<u>1990</u> (n=265)
A) Pacientes	168	236
Volunt. sanos	29	28
Ambos	3	1
B) Adulto	162	187
Anciano	1	5
Infantil	3	11
Gestante	0	2
Adulto+Anciano	18	46
Infantil+Adulto	10	11
Inf.+Adult.+Anc.	6	1
No Precisado	0	2

Promotores de los EC.

La mayor parte de los ECs autorizados en nuestro país son promovidos y, lógicamente, financiados por laboratorios farmacéuticos; únicamente un 11% y un 8% de los EC autorizados y evaluados en los años 1989 y 1990 fueron promovidos por investigadores particulares o sociedades científicas (Figura 6).

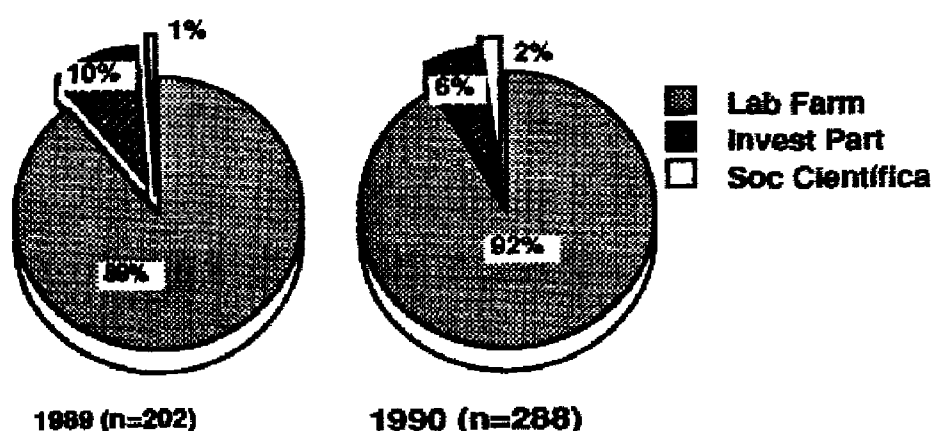


Fig 6. Distribución de los PECs autorizados según que el promotor del ensayo sea un laboratorio farmacéutico, un investigador particular o una sociedad científica.

Seguimiento de las recomendaciones de Buena Práctica Clínica (BPC).

Solamente en un 8% de los protocolos autorizados en 1989 se refiere explícitamente que vayan a seguirse este tipo de normas como medio para evaluar y controlar la calidad de los ECs. Este porcentaje aumenta a un 21,6% en 1990. A pesar de ello, y para los protocolos en los que no se preveía el seguimiento de normas de BPC, la evaluación realizada por los técnicos de la DGFPS consideró como adecuado el control del ensayo en un 50% y en un 31% de los ensayos autorizados y evaluados en 1989 y 1990 respectivamente.

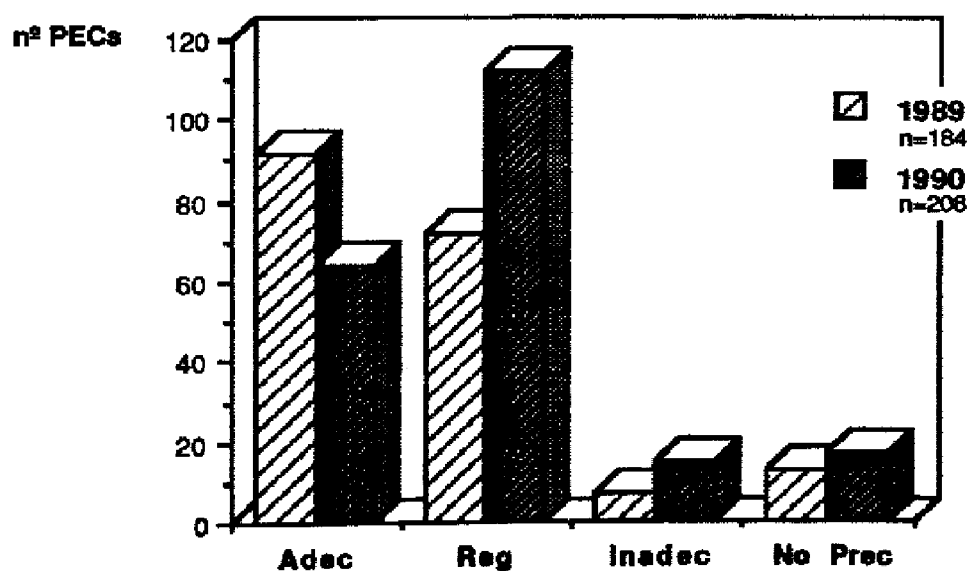


Fig. 7. Evaluación de las medidas de control del ensayo en los protocolos en que no se especificaba el seguimiento de normas de BPC.

Tipo de consentimiento informado

En los PECs aprobados y evaluados se preveía solicitar de forma oral el consentimiento informado del sujeto del ensayo en el 58,5% (117) de los protocolos de 1989 y en el 56% (149) de los de 1990. En el resto de los casos el consentimiento informado sería otorgado de forma escrita (Figura 8).

En un 64% (128) de los ensayos de 1989 y en una proporción algo superior de los ensayos de 1990, 79% (208), se informaría al paciente de acuerdo a una información mínima contenida en una hoja específica de información (Figura 9).

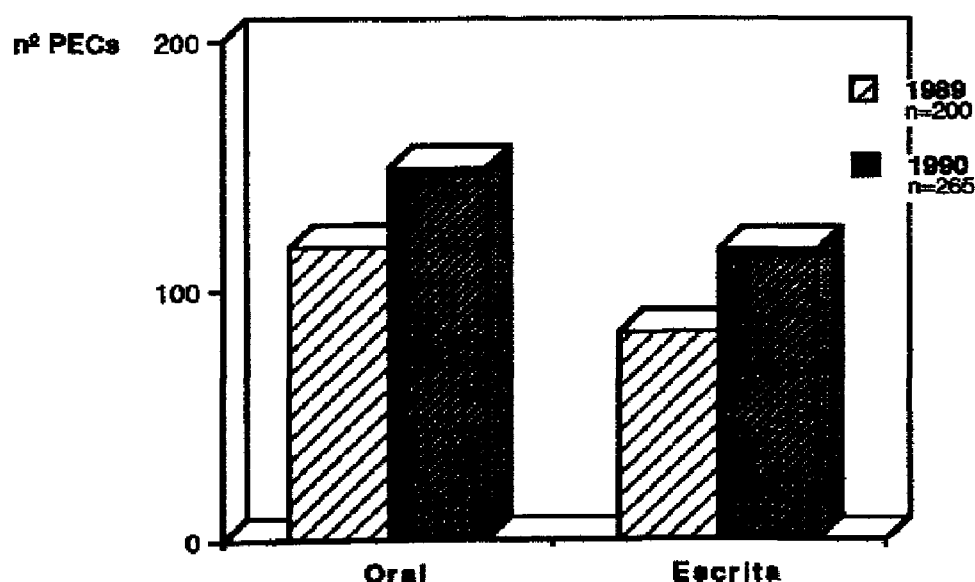


Fig. 8: Distribución de los protocolos de ECs según que los sujetos del ensayo otorguen el consentimiento de forma oral o escrita.

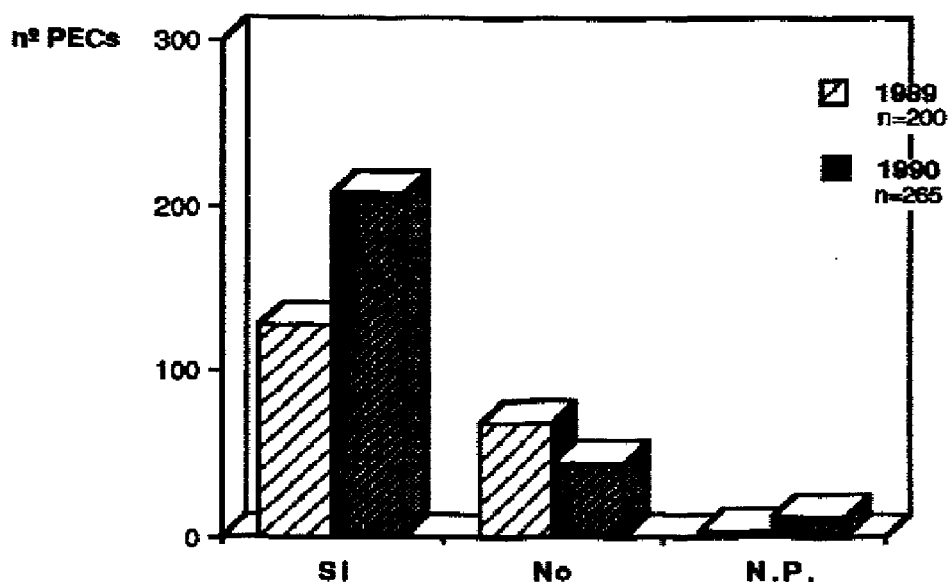


Fig. 9: Distribución de los protocolos con o sin hoja de información mínima a entregar a los sujetos del ensayo. N.P.= No precisado.

4.3. DESCRIPCION DE LAS CARACTERISTICAS METODOLOGICAS.

Diseño.

En la tabla 7 se describen las características metodológicas y de diseño de los PECs presentados y evaluados en los años 1989 y 1990. De éstos, el 86% (172) y el 87,2% (231) respectivamente, fueron controlados y el 96,5 y el 94,8% de ellos fueron además randomizados.

Un tipo de enmascaramiento de al menos simple ciego (Paciente ciego) fué utilizado en el 76,5% y 72,6% de los estudios controlados y randomizados realizados en estos dos años; una técnica de al menos doble ciego (Paciente más Evaluador) estaba prevista en el 70,5% de los PECs de 1989 y en el 64,4% de los protocolos de 1990.

El diseño de los ensayos controlados fué mayoritariamente paralelo, 79,1% de los protocolos en 1989 y 81,4% en 1990, y en menor proporción cruzados, 16,9 % y 14,7% respectivamente.

Tipo de control.

En cuanto al tipo de control utilizado, el mayor porcentaje corresponde a los controles positivos, es decir, aquellos correspondientes a un fármaco activo (79,1 y 81,4% de los ensayos de 1989 y 1990). En el 7,6 y 9,2% de los protocolos correspondientes a estos dos años el fármaco(s) activo(s) se utiliza conjuntamente con placebo o no tratamiento como control. Por su parte, el placebo se usa como único control en el 32,6 y 24,7% de los protocolos y en el 6,4 y 7,8% junto con un control(es) positivo(s) (Tabla 7).

Tabla 7. Características metodológicas de los PECs autorizados y evaluados en los años 1989 y 1990.

	<u>1989</u> (n=200)	<u>1990</u> (n=265)
GRUPO DE COMPARACION:		
Controlados	172	231
Positivo	91	135
Negativo	56	57
No tratamiento	8	11
Positivo+Negativo	11	18
Positivo+No trato.	2	3
No Determinado	4	7
No controlados	28	34
Randomizados	166	219
Ciego		
Paciente	127	159
Pac+Evaluador	117	141
Pac+Eval+Análisis	25	22
DISEÑO.	<u>n=172</u>	<u>n=231</u>
Paralelo	136	188
Cruzado	29	34
C. histórico	1	1
Cohorte	1	0
Caso-control	3	2
Otros	2	6

Objetivo.

El objetivo más frecuentemente especificado en los PECs aprobados y evaluados de los dos años en estudio, es la evaluación de la eficacia (terapéutica y profiláctica) seguido de la seguridad y la determinación de la dosis. Una descripción completa se halla en la tabla 8.

Tabla 8. Distribución de los PECs según el objetivo del ensayo.

	<u>1989</u> n=200	<u>1990</u> n=265
Eficacia	155	216
Profilaxis	34	46
Retirada	6	5
Seguridad	31	49
Farmacocinética	19	27
Tolerancia	14	13
Búsqueda de dosis	31	45
Farmacodinamia	14	15
Diagnóstico	3	4
Total	<u>307*</u>	<u>420*</u>

*algunos ensayos tienen más de un objetivo

Tamaño de los ensayos clínicos (número de sujetos participantes).

El número total de pacientes previstos en los PECs, independientemente de que se reclutasen a nivel nacional o internacional, queda reflejado en la figura 10. En concordancia con los centros participantes, el número total de pacientes previsto incluir por ensayo es superior a 50 en el 60-70% de los protocolos y superior a 100 en el 40% de los mismos.

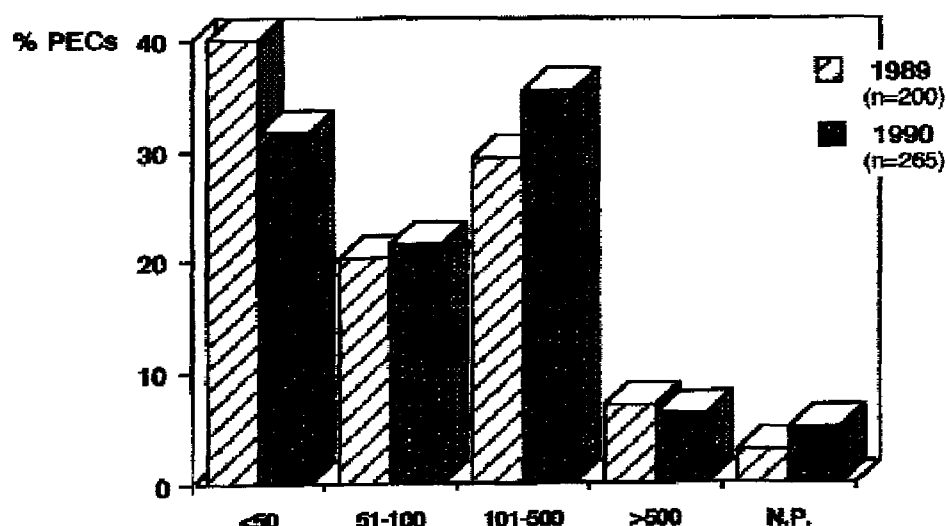


Fig. 10. Distribución de los PECs según el número de sujetos participantes.

4.4. EVALUACION DE LA CALIDAD DE LOS PECs.

La figura 11 muestra el resultado de contabilizar el porcentaje de protocolos que fueron juzgados positivamente para cada uno de los grupos de variables BEEC1 (PECs controlados y randomizados) y BEEC2 (PECs autorizados y evaluados), para los dos años estudiados.

En la tabla 9 se refleja la evaluación de la calidad de los protocolos controlados y randomizados de este estudio y la de los ensayos clínicos controlados publicados según las evaluaciones realizadas por los diferentes autores. De las 11 variables o criterios seleccionados, los estudios de

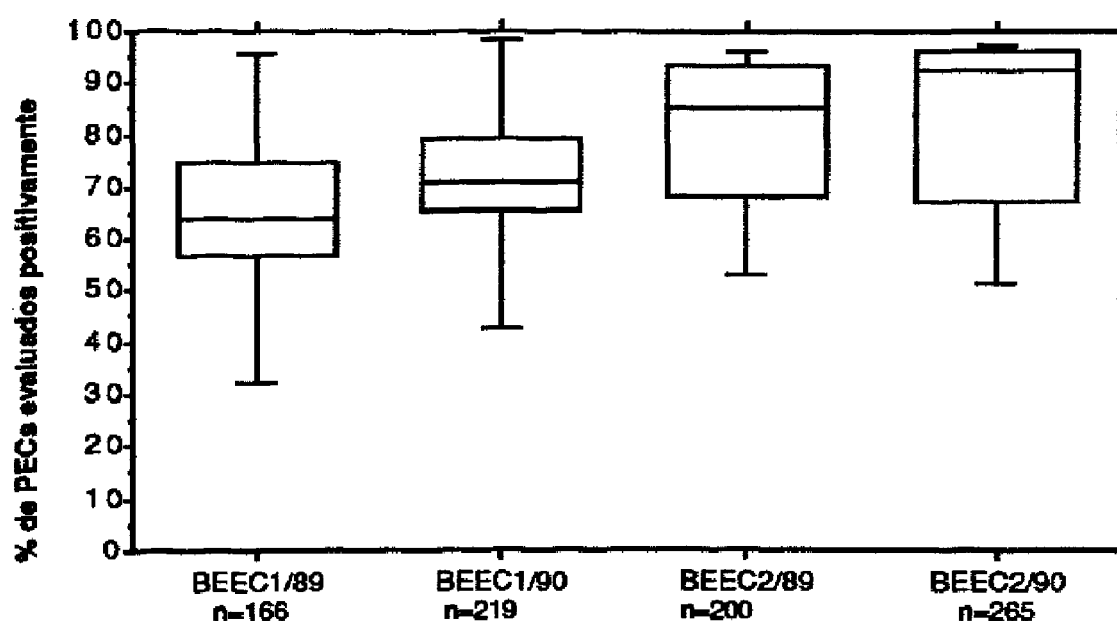


Fig. 11. Porcentaje de variables consideradas adecuadas para los años 1989 y 1990 cuando se consideran las variables o criterios extraídos de la literatura (BEEC1) y las variables de evaluación global (BEEC2). n= número de PECs evaluados en cada año. La línea central representa la mediana de los porcentajes correspondientes a las 11 variables utilizadas; las cajas los percentiles 25 y 75 y las líneas verticales los percentiles 10 y 90. BEEC1/89 vs BEEC1/90: $p=0,19$; BEEC2/89 vs BEEC2/90: $p=0,37$ (Test de Mann-Whitney).

Tabla 9. Criterios seleccionados de la literatura para evaluar la calidad de los PECs (tal y como se definen en la BEEC) y porcentaje de valoraciones positivas para cada uno de ellos en los diferentes estudios. N.E.= No evaluado

CRITERIO	ESTUDIO					
	DerSimonian n=67	Liberati n=63	Mosteller n=147	Emerson n=84	Kelen n=45	BEEC1 n=385
Crit Selección	37	46	N.E.	43	27	97
Pérd. Prealeat.	N.E.	17	N.E.	N.E.	N.E.	12
Aleat.Ciega	57	43	N.E.	61	30	70
Descrip. Aleat.	19	N.E.	31	27	6	62
Pac. Ciego	55	8	22	68	44	71
Eval. Ciego	30	8	22	38	27	64
Descripción Trato.	64	52	N.E.	79	58	70
Efectos Adv.	N.E.	87	N.E.	N.E.	N.E.	97
Crit. Retirada	79	60	N.E.	86	42	67
Anal. Estadist.	85	45	31	65	80	60
Poder EC	12	52	1	5	9	66

DerSimonian (18), Emerson (19) y Kelen (58) evalúan 9, el estudio de Liberati (33) evalúa 10 de los 11 y el de Mosteller 5 (17). La BEEC evalúa los 11 criterios.

La mediana de los porcentajes de ensayos evaluados como "Adecuados" o "Descritos" en cada una de las variables consideradas oscila entre 22 en el estudio de Mosteller et al., realizado sobre ECs en oncología, y 61 en el estudio de Emerson y colaboradores, realizado en ECs terapéuticos publicados en revistas de cirugía. La puntuación global de los PECs de la BEEC, correspondientes a 1989 y 1990, es de 67 (Figura 12).

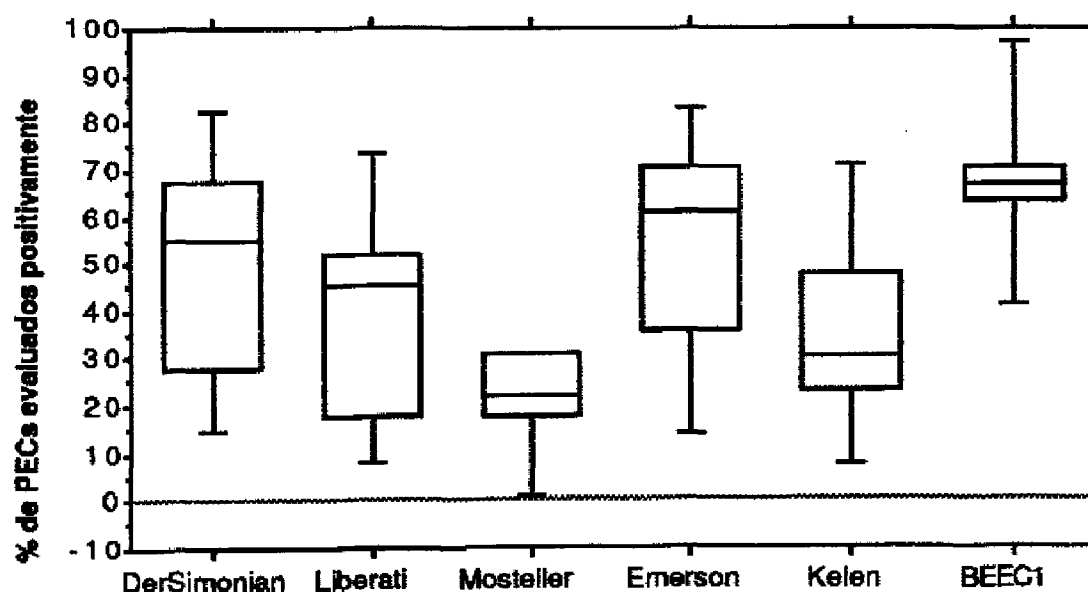


Fig. 12. Porcentaje de protocolos evaluados positivamente en cada uno de los estudios referidos en el texto y en la BEEC1. La línea central corresponde a la mediana de los porcentajes obtenidos en los 11 criterios seleccionados. Los estudios de DerSimonian, Emerson y Kelen evalúan 9 criterios, el de Liberati 10, el de Mosteller 5 y la BEEC los 11.

Comparación de la calidad de los protocolos autorizados y denegados.

Como medio de aproximarnos a una evaluación de la calidad de los protocolos incluidos en este estudio se ha comparado la evaluación de los protocolos autorizados y denegados utilizando el grupo de variables denominado BEEC2 (Tabla 10).

Tabla 10. Porcentaje de PECs autorizados y denegados que fueron evaluados como "Adecuados" e "Inadecuados" en los 11 criterios utilizados en la BEEC2.

	AUTORIZADOS (n=465)		DENEGADOS (n=64)	
	<u>Adec(%)</u>	<u>Inadec(%)</u>	<u>Adec(%)</u>	<u>Inadec(%)</u>
1.DATOS PRECLINICOS.	95,9	1,7	89,1	6,2
2.DATOS CLINICOS.	94	3,4	76,6	18,8
3.APORTACION.	91,6	4,1	28,1	62,5
4.DEFINICION DEL OBJETIVO	95,9	2,2	57,8	29,7
5.EVALUACION GLOBAL DEL DISEÑO	80,6	3,7	25	50
6.EVALUACION GLOBAL DE LA MUESTRA	67,9	3,6	12,5	46,9
7.DESCRIPCION DEL TRATAMIENTO	97,2	1,5	71,9	26,6
8.JUICIO GLEVALUACION DE LA RESPUESTA	73,5	3,7	23,4	29,7
9.EVAL. GL. DEL CONTROL	44,3	5,2	21,9	14,1
10.TRAT. EST. PREVISTO	57,1	13,1	26,6	25
11.REQ. ETICOS	91,9	7,1	65,6	25

La figura 13 representa los porcentajes de evaluaciones "Adecuado"/"Si", "Regular" e "Inadecuado"/"No" obtenidas por los protocolos autorizados y por los protocolos denegados. Podemos observar que los protocolos autorizados contienen un mayor porcentaje de variables consideradas como "Adecuadas" (Mediana=92) que los PECs denegados (Mediana=28). Realizando un análisis comparativo (Test de Mann-Whitney), se encuentran diferencias estadísticamente significativas

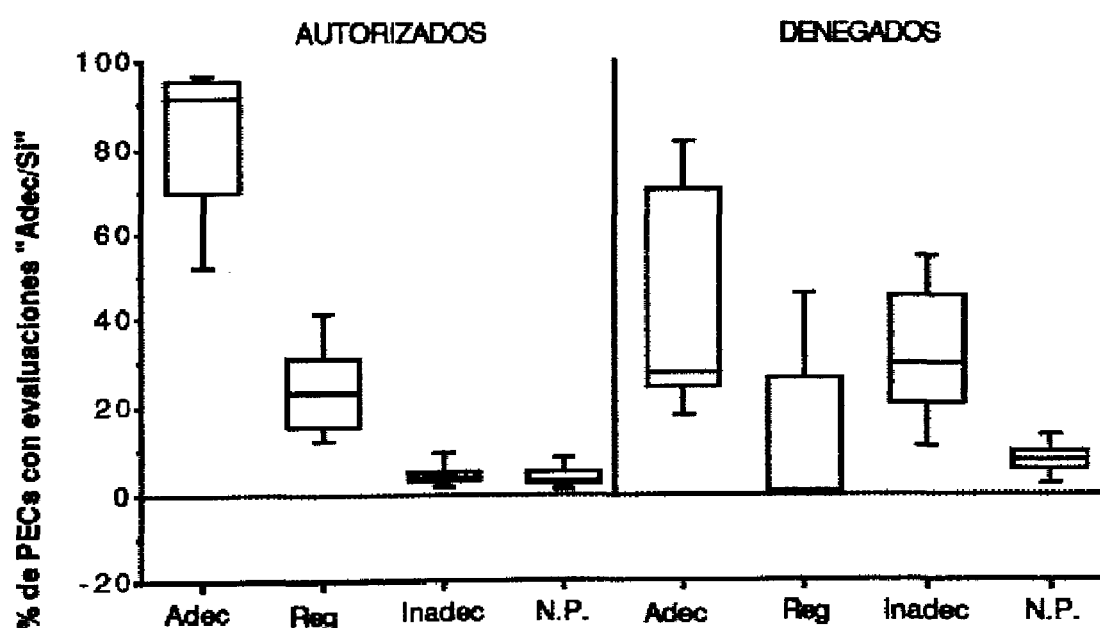


Fig. 13: Porcentaje de variables consideradas adecuadas, regular e inadecuadas para todos los PECs evaluados en el bienio 1989-90 según fueran autorizados (n=465) o denegados (n=64), cuando se consideran las variables de evaluación global (BEEC2). N.P.=No precisado La línea central representa la mediana de los porcentajes obtenidos en las 11 variables, las cajas los percentiles 25 y 75 y las líneas verticales los percentiles 10 y 90. La mediana de los porcentajes "Adecuados/Si" de las 11 variables en los PECs Autorizados es superior a la de los PECs Denegados (IC 95%: 57-96 vs 14-49; $p<0,003$). Por el contrario la mediana de los porcentajes de "Inadecuados" es inferior en los autorizados que en los denegados (IC 95%: 2-7 vs 19-50; $p=0,003$).

entre la mediana de los porcentajes de "Adecuados"/"Si" obtenidos por los PECs autorizados y la de los PECs que fueron denegados ($p=0,003$). El mismo nivel de significación se obtuvo para la diferencia en los porcentajes de "Inadecuados"/"No" ($p<0,003$). No se encontraron diferencias significativas en los porcentajes de "Regulares".

Como alternativa a la evaluación de la calidad de los PECs mediante el porcentaje de evaluaciones correctas, se realizó también una evaluación contabilizando el número de criterios o variables que eran "Adecuados" o "Si" en los protocolos controlados y randomizados que fueron autorizados. Esta evaluación se realizó tanto para los criterios seleccionados de la literatura (BEEC1) como para las variables de evaluación global (BEEC2).

El número medio de criterios o variables "Adecuadas/Si" por protocolo en los ensayos controlados y randomizados de los dos años estudiados es de 8 siguiendo los criterios utilizados en la literatura (BEEC1) y de 9 cuando se utiliza el grupo de variables BEEC2

Como se puede ver en la figura 14 la puntuación de los PECs controlados y randomizados de 1990, cuando seguimos las variables BEEC1, es superior a la de 1989 de una manera estadísticamente significativa.

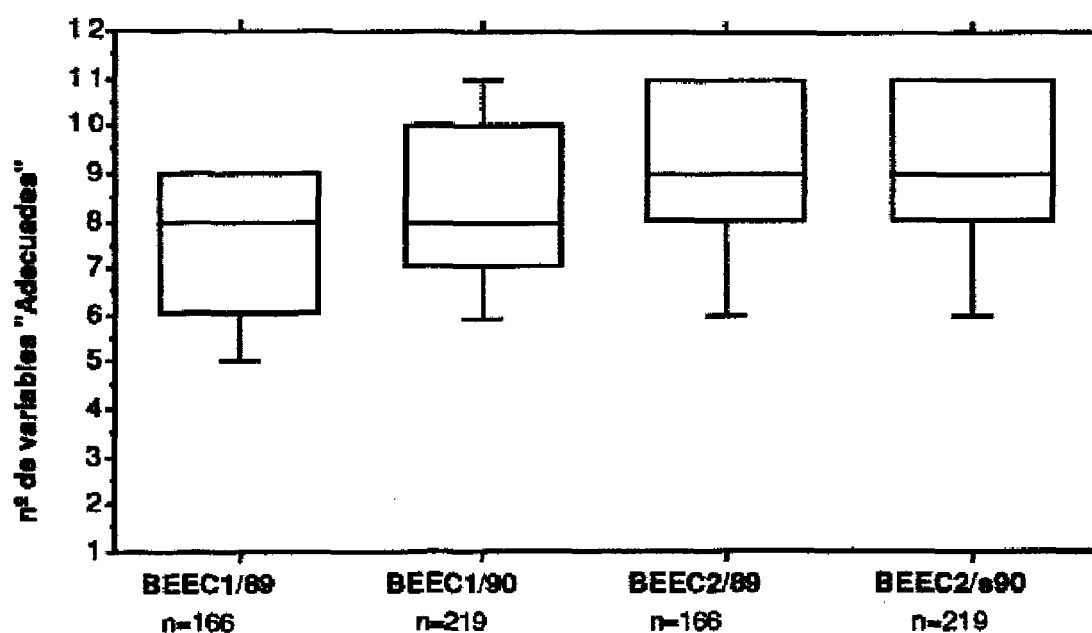
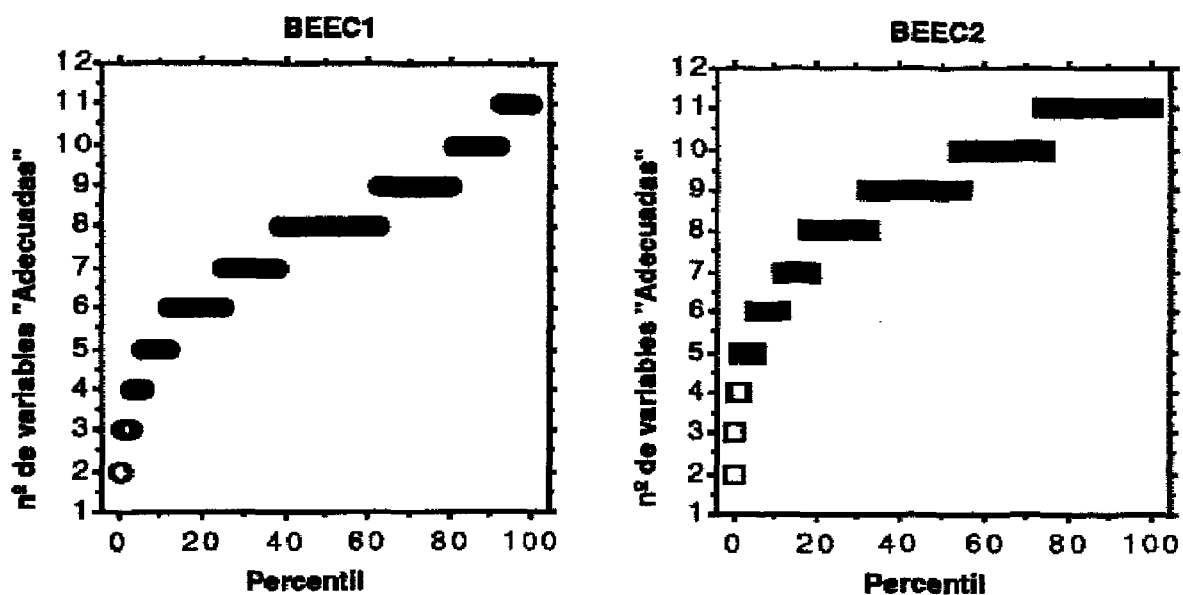


Fig. 14: Número de variables por protocolo que fueron valoradas positivamente para los ensayos controlados y randomizados de los dos años de estudio. BEEC1/89 vs BEEC1/90; $p=0,0001$. BEEC2/89 vs BEEC2/90; $p=0,35$.

Con el objetivo de comparar los dos métodos de evaluación (BEEC1 y BEEC2) se realizó la correlación entre las puntuaciones obtenidas por ambos métodos (Coeficiente de correlación de Spearman). La correlación hallada entre los dos métodos es estadísticamente significativa ($p=0,0001$), aunque ésta correlación no es muy fuerte ($Rho=0,52$). En las figuras 15 y 16, vemos cómo la distribución de los percentiles es bastante similar para los dos métodos.



Figs. 15 y 16: Distribución en percentiles del número de variables evaluadas como "Adequadas/Si" en los PECs del bienio 1989 y 1990 y para cada uno de los grupos de variables: aquellas seleccionadas de la literatura (BEEC1) y las de evaluación global de la base de datos (BEEC2).

5. DISCUSSION

La legislación española actualmente vigente en materia de ensayos clínicos requiere que cada ensayo clínico con fármacos, que vaya a ser realizado, sea aprobado por el Comité de Ensayos Clínicos del centro correspondiente. Posteriormente, es el Ministerio de Sanidad y Consumo, a través de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, quien debe proceder a autorizar la realización del ensayo antes de que éste se lleve a cabo.

Esta obligatoriedad de la aprobación de los ensayos clínicos por una entidad central dió la oportunidad de recoger la documentación sobre todos los ensayos clínicos realizados con medicamentos en España desde 1982. Desde este año a 1988 se mantuvo un registro que contenía datos básicos sobre los ensayos clínicos sometidos a aprobación (40). Este trabajo describe el desarrollo de una base de datos que permite recoger prospectivamente los datos administrativos y las características metodológicas de los ensayos, así como datos sobre algunos aspectos éticos y de control de los PECs sometidos a evaluación en la DGFPs. Una vez desarrollada la base de datos se traspasaron los datos obtenidos en la revisión de los años 1982 a 1988, de manera que la base contiene actualmente datos desde el año 1982 hasta la actualidad, aunque evidentemente la cantidad de datos disponible de los años 1982-1988 es menor que la de años posteriores.

Como se ha indicado en la introducción, la complejidad de la investigación clínica actual requiere un importante esfuerzo de coordinación. Los RECs prospectivos son, y probablemente lo serán mucho más en el futuro, uno de los medios para conseguir una mejor eficiencia de los recursos disponibles y una mejor explotación de los resultados obtenidos. Los RECs facilitan el contacto entre investigadores y el intercambio de información sobre los ensayos clínicos realizados y en marcha. De la misma manera, constituyen una fuente de información muy útil para la realización de metaanálisis y presentan muchas ventajas sobre las búsquedas bibliográficas tradicionales. En este sentido, la conexión entre registros de ensayos clínicos y revistas electrónicas se presenta como una posibilidad de futuro con grandes oportunidades.

La Base Española de Ensayos Clínicos presenta en este aspecto una potencialidad considerable en el estudio de las características y los problemas metodológicos de la investigación en nuestro medio. Algunos estudios que tienen como fuente de información este registro han comenzado ya. F. Garcia López, bajo la dirección de C. L. Meinert, ha llevado a cabo un estudio de los ECs publicados en España entre los años 1988 y 1989 y realizados en su mayoría en años previos (Comunicación personal). Entre otros hallazgos, este estudio muestra la existencia de un número apreciable de ensayos que no fueron aprobados por la administración y, muy probablemente, tampoco por un CECs. La mayor parte de estos ensayos fueron estudios en fase IV y con productos sanitarios. También demuestra que la calidad de los ECs que fueron aprobados por la DGFPs es superior a la de los ECs que no lo fueron.

Otros estudios que tengan como base el registro serán posibles en el futuro. La evaluación a largo plazo de las características metodológicas y de la calidad de los ensayos es uno de los más obvios tras la explotación realizada en este estudio.

La BEEC podría ser también utilizada para otros fines ya señalados para los registros: realización de metaanálisis, información para médicos sobre ensayos en realización con fármacos en investigación, etc. Uno de los problemas que se encuentran en la utilización de la base de datos para alguno de los fines de los RECs es la necesaria confidencialidad que debe mantenerse sobre los datos confiados a la administración. Esta confidencialidad impide hacer públicos datos concretos de los ECs y restringe el acceso a los mismos de personas ajenas a la administración.

En Europa, y dentro de la Comunidad Europea, la obligatoriedad de la comunicación y/o aprobación de los ECs es muy frecuente (40). A pesar de ello, no conocemos que otros países recojan las características de los mismos de forma sistemática y prospectiva. Una propuesta realizada por la DGFPS al Comité de Especialidades Farmacéuticas de la Comunidad Europea contempla la posibilidad de desarrollar un registro de ECs a nivel europeo.

A juzgar por los datos existentes en la literatura científica, los datos contenidos en la BEEC constituyen, hasta lo que conocemos, los más completos y de fácil

acceso que ninguna agencia de regulación tiene disponibles sobre investigación clínica con fármacos.

Se han publicado datos de los estudios realizados y comunicados a la autoridad reguladora en Noruega (59,60). Sin embargo no parece que estos datos fueran obtenidos a través de un sistema de registro, sino que parecen ser fruto de un trabajo de revisión.

En los Estados Unidos de Norteamérica, una entidad pública, The National Institutes of Health (NIH), mantiene un registro de ensayos clínicos financiados por esta institución (NIH Inventory of Clinical Trials). El contenido del registro incluye una información estándar sobre el protocolo, información administrativa y financiera del estudio, tipo de población incluida, tipo de intervención y de control y nombre del investigador principal y de la institución. Sin embargo, el NIH no constituye una agencia reguladora, sino que es una agencia oficial que lleva a cabo o financia la investigación. Este registro permite describir las características de la investigación de cualquier tipo financiada por el NIH. En 1989 el registro contenía 1.405 ensayos activos. Los datos obtenidos de este registro y descritos en la literatura (49), muestran que la BEEC permite una descripción mucho más extensa de las características metodológicas de los ensayos que contiene y además recoge información sobre aspectos éticos y de control de los mismos. El registro del INH ha sido utilizado en un estudio de evaluación de las pérdidas prealeatorización (61) y constituye un ejemplo de la utilidad potencial de la BEEC.

Existe otra base de datos gubernamental en EEUU, la "AIDS Clinical Trials Information Service" (AIDSTRIALS), desarrollada por la National Library of Medicine y promovida, además de por esta institución, por la Food and Drug Administration, The Centers for Disease Control y el National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Esta base de datos contiene información sobre ensayos clínicos en SIDA y enfermedades relacionadas llevados a cabo con tratamientos experimentales bajo la normativa de nuevos fármacos en investigación (IND), ya sea promovidos por la industria o por los Institutos Nacionales de la Salud (NIH). La información contenida incluye el título del ensayo, el objetivo, los fármacos en investigación, la fase del ensayo, la enfermedad en estudio y los criterios de selección, la localización del ensayo y si el ensayo está abierto o cerrado a la inclusión de pacientes. Esta base de datos está dirigida al público en general y tiene por objeto que pacientes y médicos puedan obtener información sobre los ensayos en marcha y, si lo desean, solicitar su participación en los mismos. Una base de datos paralela (AIDSDRUGS) proporciona información sobre los fármacos en investigación.

Existen otros registros de similares características en diversos estados de EEUU. Estas bases de datos tienen por tanto una finalidad muy concreta, alejada de la que llevó al desarrollo de la BEEC. Debe notarse sin embargo, que la BEEC es utilizada rutinariamente para dirigir a pacientes que precisan tratamiento con fármacos experimentales hacia su inclusión, si fuera posible, en ensayos en marcha, en un intento de que los resultados del mismo sean controlados lo más rigurosamente posible. La información de la BEEC, sin embargo, no está disponible

para el público en general y únicamente sería posible su utilización para dar información a médicos que juzgasen necesario utilizar algún fármaco experimental en alguno de sus pacientes.

Varios grupos académicos han creado registros o bases para recoger ECs completados y/o publicados en un área determinada de la medicina. Su finalidad es fundamentalmente obtener la mayor cantidad de datos posible con el fin de poder evaluar con la mayor fiabilidad las alternativas terapéuticas y elegir la idónea. Entre estas bases de datos se encuentran las ya mencionadas Oxford Database of Perinatal Trial, el ICT&HR y el PDQ. La primera recoge intervenciones terapéuticas en perinatología e incluye datos como el período perinatal estudiado, las características de los participantes, las intervenciones comparadas, la variable principal de evaluación, el método de asignación al tratamiento, el número de grupos en estudio, el número de participantes y los países involucrados (38). El número de ensayos clínicos incluidos en esta base de datos es superior a 3.000.

El ICT&HR (41) contiene el título o acrónimo del ensayo, los objetivos, una breve descripción de los criterios de selección, el número de tratamientos y sus dosis, el diseño, el tipo de randomización, las variables principales de evaluación, el número de pacientes a incluir, el calendario del estudio y los nombres y direcciones de los centros coordinadores y del promotor. En 1988 esta base contenía un total de 150 registros (1).

El PDQ (36,37) recoge, en un resumen de hasta 1.000 palabras, los contenidos esenciales del protocolo (objetivo, material y métodos, diseño estadístico, etc.), así como datos del coordinador del estudio y lugares de realización. La recuperación se realiza mediante un vocabulario controlado.

Como es evidente, las diferencias de la BEEC con estos registros vienen dadas por sus diferentes objetivos y origen. La BEEC podría considerarse un registro interdisciplinar que recoge los datos generados en España y que incluye los estudios con fármacos y estudios de fase I a IV; por el contrario, estos otros registros mencionados anteriormente pretenden la recogida de todos los datos en un área concreta de la terapéutica.

También el modo de obtención de la información es completamente diferente. La ODPT y el ICT&HR obtienen la información a través de cuestionarios y de la literatura; el PDQ se nutre de la información del propio promotor (NCI), mientras que la BEEC obtiene la información a partir del proceso que regula la realización de ECs en España. Esto conlleva diferencias obvias en relación al tipo de ensayos incluidos y a la cantidad de información disponible. La BEEC contiene, por ensayo, un número mayor de datos que la ODPT y el ICT&HR, especialmente aquellos relacionados con aspectos éticos y de control o monitorización del ensayo y de evaluación subjetiva de la calidad. La información del PDQ está incluida de forma literal y por tanto sus características son muy diferentes en cuanto al tipo y forma de recuperación de la información.

Los resultados que se exponen en este estudio recogen los ensayos clínicos remitidos para evaluación durante los años 1989 y 1990. Estos resultados muestran que los objetivos que se propusieron a la hora de diseñar la Base Española de Ensayos Clínicos se han alcanzado cumplidamente. La BEEC permite la descripción de aspectos generales y metodológicos de la investigación clínica con fármacos de una manera incluso más completa que estudios descriptivos publicados y que fueron realizados de forma expresa para estudiar estos aspectos (18, 28, 29,62). Además, la BEEC permite conocer aspectos de tipo ético y de control que raramente son incluidos en los registros de este tipo y en las revisiones de la literatura.

5.1. CARACTERISTICAS DEL PROCESO DE APROBACION.

Como se ha indicado, la legislación española exige que todo ensayo clínico sea aprobado por un Comité de Ensayos Clínicos. Esto significa que, previamente a su presentación a la DGFP, el protocolo de EC ha sido evaluado y dado como conforme por uno o varios de estos comités. Datos obtenidos a través de una consulta a los CECs muestran que éstos deniegan un 10% de los ensayos que evalúan y solicitan aclaraciones a un 26% (63). A pesar de la revisión realizada por los CECs, algunos protocolos son denegados en la instancia administrativa y muchos de ellos son modificados antes de ser aprobados y llevados a cabo. Esto puede no ser sorprendente en el caso de las denegaciones motivadas por razones de regulación, como pueden ser la falta de datos preclínicos y clínicos adecuados que permitan el inicio del ensayo. Menos lógico

parece en los casos de denegación por falta de interés científico del ensayo, reflejo de estudios que son considerados meramente promocionales. Este aspecto fué causa única de denegación en 11 (15%) protocolos de los 67 denegados en estos dos años y como causa conjunta hasta un total de 35. Si comparamos con lo ocurrido en años anteriores, la cifra de ensayos denegados por no aportar datos relevantes en el bienio 1989-1990 es mayor incluso (50%) que la de años precedentes (37% en el período 1982 a 1988) (36). En el otro 50% de los protocolos denegados en 1989-90 estaban involucradas razones de tipo metodológico e incluso ético.

En relación con el proceso de aprobación dentro de la DGFPs, es también importante resaltar el alto número de protocolos a los que se solicitaron aclaraciones. De los protocolos autorizados, el 73% en 1989 y el 53% en 1990 recibieron aclaraciones. Estas cifras están en el nivel de las de 1988 (53%) y mantienen una cifra que es claramente superior a la de los años anteriores (40).

Existe una experiencia llevada a cabo por un comité de ética independiente que opera a nivel europeo, The European Ethical Review Committee, que tiene paralelismos en cuanto al proceso de revisión de protocolos. Este comité evaluó 294 protocolos en sus primeros 7 años de funcionamiento (64). Un 13% de los protocolos fueron aprobados sin modificaciones, un 83% fueron modificados y un 4% rechazados, lo que suponen cifras similares a las del proceso de aprobación en la DGFPs.

Entre los años 1989 y 1990 existe una diferencia relevante en el número de aclaraciones y de denegaciones (72% vs 55% y 68% vs 83%). Es difícil discernir si ésta diferencia fué debida a una mejora en la calidad de los ensayos o a una disminución en los requerimientos, aunque existen algunos hechos a considerar. 23 protocolos fueron evaluados y autorizados sin completarse la hoja de recogida de datos. En ninguno de estos protocolos se solicitó aclaraciones. Este hecho podría explicar parte de las diferencias en el porcentaje de PECs que recibieron aclaraciones, pero no todas, ya que constituyen solo el 6% del total de protocolos.

Una explicación más probable para las diferencias observadas en el porcentaje de aclaraciones solicitadas está en que durante ese año se comenzó a solicitar de manera casi sistemática la inclusión en el protocolo de dos aspectos: un documento que contuviese la información mínima a facilitar al sujeto del ensayo durante el proceso de obtención del consentimiento informado y una adecuada descripción de la aleatorización. En 1989 se solicitaron aclaraciones sobre el primer aspecto en el 30% de los protocolos, porcentaje que se redujo al 21% en el año 1990. En el caso de las aclaraciones sobre la descripción de la aleatorización pasaron de un 25% a un 15%.

Todavía es menos probable que el hecho de que no se evaluaran esos 23 protocolos fuera la causa en las diferencias en las aprobaciones, ya que las denegaciones suelen producirse por carencias metodológicas importantes o por considerar el protocolo como promocional. En cualquier caso aceptar una influencia de estos 23 protocolos en los resultados finales de la

evaluación supondría una evidencia más de la utilidad de la evaluación mediante la HRD de la BEEC.

La diferencia en la calidad de la evaluación durante ambos años tampoco parece ser la responsable. La media de aclaraciones solicitadas en el año 1990 es de 5,4 por protocolo frente a 4 en 1989. Tampoco la calidad de los ensayos autorizados parece ser esencialmente distinta. El número de criterios valorados positivamente en los ensayos controlados y randomizados, tanto cuando se siguen los 11 criterios extraídos de la literatura, como cuando se contabilizan las variables de evaluación global, no muestra una peor puntuación en el año 1990.

Los datos del proceso de aprobación indican que, muy probablemente, los requerimientos de calidad exigidos por la DGFPS son superiores y van por delante en el tiempo a los que, en términos generales, establecen los Comités de Ensayos Clínicos, tanto en lo que se refiere a aspectos puramente reguladores como metodológicos e incluso éticos. En realidad diríase que la administración, en este caso, "tira" de manera importante en la dirección de aumentar progresivamente los requisitos de calidad de los PECs. El hecho de que la administración ejerza una función de motor en el incremento de la calidad de la investigación clínica con fármacos no es sorprendente si consideramos que la práctica totalidad de esta investigación es promovida por industrias farmacéuticas y que precisa un cierto nivel de calidad, que establece la propia administración, con el fin de ser útil para la obtención de una licencia de comercialización.

Un aspecto preocupante es la realización de ensayos clínicos con fármacos sin la preceptiva autorización, y lo que es más grave, sin la revisión de un Comité de Ensayos Clínicos o Etico. Aunque no conocemos la extensión actual de este fenómeno, parece haber sido relevante en años anteriores (F. García Lopez, comunicación personal) y podría venir de una errónea interpretación de la legislación que asume que los estudios en fase IV no precisan autorización.

5.2. CARACTERISTICAS GENERALES DE LOS ENSAYOS CLINICOS EN ESPAÑA.

Los datos obtenidos a través de la base de datos nos dan una información cuantitativa bastante completa de la investigación clínica con fármacos en nuestro país. Si bien el número de protocolos solicitados y aprobados no ha aumentado sustancialmente en el curso de los años, el número de centros sí parece haber aumentado a lo largo de los años. Si durante el período 1982-1986 el número total de centros involucrados en ensayos clínicos fué de 1647, en el bienio 1987-1988 fué de 1282 y en los años 1989 y 1990 ha sido superior a 1013. Algunos datos de otros países muestran diferencias importantes en cuanto al volumen total de la investigación clínica con fármacos. En Noruega se comunicaron a la autoridad reguladora un total de 1087 protocolos en el período de 1982 a 1986, lo que supone unos 220 ensayos por año y alrededor de 13.000 pacientes también por año (59). Otros datos de notificaciones de ensayos clínicos en los países nórdicos en 1983 dan cifras de 540 ECs realizados en Dinamarca, 274 en Finlandia y 1250 en Suecia (65). Si ponemos estas

cifras en proporción a la población de los respectivos países el número de ECs realizados en estos países es hasta diez veces mayor que en España.

La distribución geográfica de los centros participantes en ECs se mantiene similar a la de años anteriores, repartándose el 50% entre las comunidades de Cataluña y Madrid, reflejando una gran concentración de la investigación clínica con fármacos. Esto es probablemente debido a varios factores: la gran mayoría de los laboratorios farmacéuticos radican en estas dos comunidades, allí se encuentran los hospitales de mayor tamaño y prestigio nacional y estas dos comunidades concentran a una parte muy importante de los médicos del país.

La distribución de los protocolos según la fase puede dar una idea del tipo de investigación que se hace en nuestro país. Parece claro que la realización de estudios en fase I y II requiere centros e investigadores de mayor experiencia y especialización que los estudios de fase III y IV. Así pues, podemos considerar que un número alto de estudios en fases tempranas constituye un reflejo de calidad y mayor nivel de la investigación en este campo. Durante los dos años que se incluyen en este estudio los protocolos en fase III constituyen el 57% de los protocolos aprobados, siendo bastante importante la proporción de ensayos en fases I y II de desarrollo, el 40% del total, manteniéndose la tendencia al alza de años previos (40).

Existen pocos datos en otros países sobre la distribución por fases de los ensayos clínicos realizados. Uno de los escasos estudios referidos en la literatura fué

publicado por Feiring y Furu, describiendo los ensayos realizados en Noruega durante los años 1982 a 1986 (59). Estos datos publicados tienen cierto paralelismo con los encontrados en España. Los estudios de fase III constituyen un 60% del total, los estudios en fase II oscilan entre un 20 y un 30% y los ensayos en fase IV suman un 12-16%.

Desafortunadamente hay varios factores que no permiten distinguir si la investigación fué realizada por laboratorios nacionales o internacionales. De un lado, todos los laboratorios son a efectos legales españoles y su código de identificación no permite distinguirlos. De otro lado, existe una creciente tendencia a la compra o integración de compañías nacionales en grupos internacionales.

En cualquier caso, dada la creciente internacionalización de la investigación este hecho parece de poca relevancia, siendo lo importante que la investigación clínica española con fármacos tenga presencia en el marco internacional. Desgraciadamente, y a juzgar por los escasos datos existentes, esta presencia no es proporcionada al gasto farmacéutico y a la población española. En el Reino Unido el porcentaje de los gastos en investigación y desarrollo farmacéutico constituye el 28% del gasto farmacéutico, en Alemania es el 17%, en Francia el 15,8% y en Italia del 10%. En contraste, la cifra en España es de únicamente el 3% (66). De este 3%, se puede calcular que el 30% se gasta en investigación clínica, lo que supone unos 4.000 millones de pesetas para el año 1990 (67).

Otra vía de conocer la magnitud de esta presencia española en la investigación clínica internacional es conocer la implicación de nuestro país en la investigación internacional. De acuerdo a los datos obtenidos en 1989 y 1990, 64 y 71 protocolos correspondían a ensayos multicéntricos internacionales, lo que indica que una parte apreciable de la investigación clínica con fármacos (alrededor del 30%) se realiza en cooperación internacional e indicaría la aceptación de la investigación nacional por parte de las compañías farmacéuticas internacionales y probablemente también por las autoridades reguladoras de otros países, ya que estos ensayos van a producir datos para el registro internacional de nuevos medicamentos.

El reparto de los protocolos entre multicéntricos o unicéntricos muestra un predominio marcado de los protocolos multicéntricos y un aumento de éstos en el año 1990, constituyendo un 58,5% en 1989 y un 64,8% en 1990. Un estudio realizado por Meinert et al., en el que revisan 113 ensayos clínicos publicados en 1980, muestra una relación unicéntricos/multicéntricos de 83% frente a un 13% (62). Esta notable diferencia con los datos españoles muestra, probablemente, las diferencias en el tiempo, fruto de la tendencia creciente a realizar estudios multicéntricos.

El número de pacientes por centro se mueve en los límites esperables; alrededor de tres cuartas partes de los centros reclutan menos de 30 pacientes, que constituye un reclutamiento alcanzable en períodos razonables de tiempo para la mayoría de las patologías.

El tipo de población incluida en los ensayos corresponde mayoritariamente a pacientes adultos. La participación de los voluntarios sanos tiene lugar en cerca del 13% de los protocolos, cifra coincidente con el porcentaje de ensayos en fase I. La participación de las poblaciones especiales es escasa, si exceptuamos la participación de pacientes ancianos en ensayos que incluyen a población general. A pesar de que es ampliamente reconocida la necesidad de ensayos en niños (68), el número de ensayos realizados en esta población es ínfimo. La legislación actualmente vigente acepta la inclusión de niños bajo unas condiciones de seguridad en relación al conocimiento previo de la seguridad del fármaco y de control médico adecuado (43,44). En similar situación se encuentran los ensayos en ancianos y embarazadas. Una razón para esta situación puede estar en el tradicional reparo a la investigación clínica en estas poblaciones, especialmente si tenemos en cuenta que los promotores son mayoritariamente laboratorios farmacéuticos.

En cuanto a los grupos de fármacos sobre los que se centra la investigación, se corresponden con aquellas patologías de mayor incidencia y con los fármacos de mayor venta en nuestro país (Figura 17). Los fármacos en el campo cardiovascular, antiinfeccioso, digestivo y metabolismo y sistema nervioso central acaparan el 50% de la investigación clínica con fármacos. Estos datos son similares a los encontrados en España en años anteriores y con los de otros países como Finlandia. En la literatura las áreas más frecuentemente estudiadas son también la cardiovascular, gastrointestinal y sistema nervioso central (62).

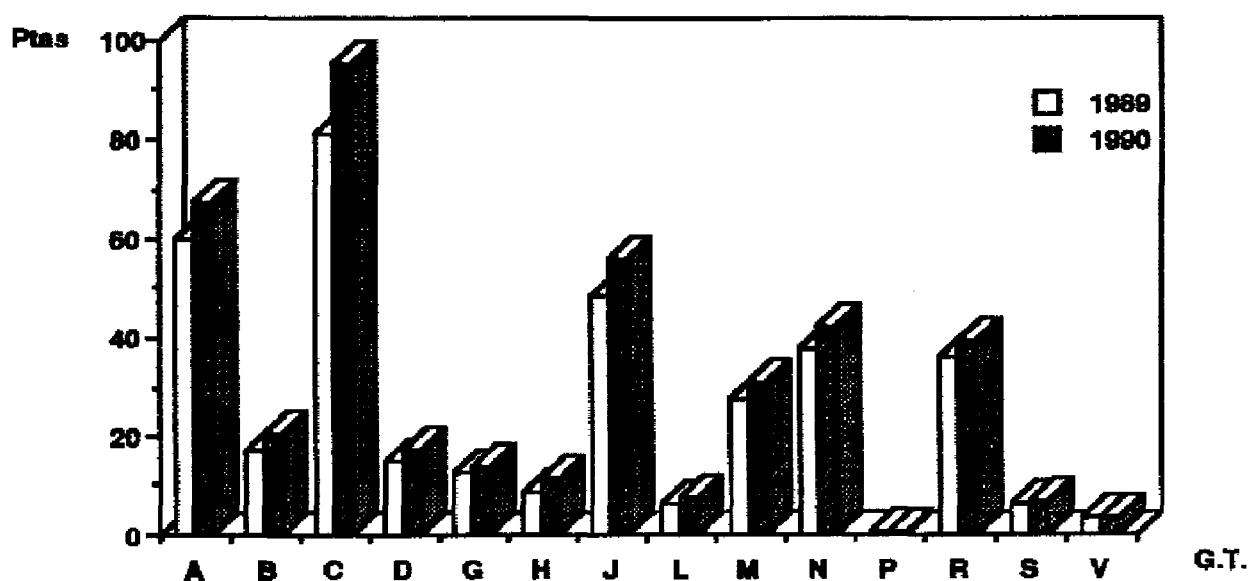


Fig. 17. Consumo farmacéutico en el Sistema Nacional de Salud en los años 1989 y 1990 por grupos terapéuticos. Los grupos de mayor consumo coinciden esencialmente con aquellos en que se realiza un mayor número de ECs (ver fig. 3, pag. 60). Las cifras son dadas en miles de millones de pesetas

Otro dato importante es que más del 90% de la investigación con fármacos en España se realiza teniendo como promotor a la industria farmacéutica. Este es un fenómeno que ocurre también en otros países europeos (59) y en los EEUU de Norteamérica. De los 100 fármacos más vendidos en EEUU, 92 fueron patentados por compañías farmacéuticas y sólo 4 y 4 por organismos públicos o universidades y por particulares respectivamente (69). Aunque estos datos no son directamente comparables, indican la preponderancia de la industria farmacéutica en este campo.

Las normas o recomendaciones de Buena Práctica Clínica se han convertido en un estándar en la investigación con fármacos a nivel internacional y la base para un reconocimiento mutuo entre los diferentes países.

En este sentido, la Ley del Medicamento recientemente aprobada establece la obligatoriedad de su seguimiento en concordancia con las recomendaciones de la Comunidad Europea, aunque dicha obligatoriedad todavía no es efectiva. Es de resaltar el hecho de que, mientras en 1989 únicamente en un 8% de los protocolos se indicaba explícitamente que se fueran a seguir estas normas, en 1990 el porcentaje se eleva al 21,6%, indicando una rápida actualización de la investigación clínica española en este terreno.

Una parte fundamental de las normas de Buena Práctica Clínica y de la propia investigación clínica la constituye el consentimiento informado. Ya la normativa de 1982 establece la obligación de que el sujeto otorgue el consentimiento voluntariamente, de forma oral ante testigo o escrita, tras recibir una adecuada información. La información a suministrar al paciente para que éste pueda otorgar libremente su consentimiento es una de las bases de la ética de la investigación clínica. La administración española, siguiendo las recomendaciones de Buena Práctica Clínica emitidas por la Comunidad Europea (70), ha dado especial importancia a la existencia de una información mínima dirigida al paciente como el medio para asegurar un consentimiento voluntario y verdaderamente informado (71,72). Siguiendo estas normas y desde 1989, la solicitud de una hoja específica de información, como ya se ha comentado, se realiza con frecuencia durante el proceso de evaluación en la DGFP. Del total de protocolos remitidos en los años 1989 y 1990 se solicitó aclaraciones sobre este aspecto en 90 y 74 protocolos. Al final, el 64 y 79% de los protocolos autorizados incluyeron esta información.

5.4. CARACTERÍSTICAS METODOLOGICAS.

Las características metodológicas de los ensayos clínicos realizados en España en los años 1989 y 1990 quedan reflejadas de forma bastante completa en los resultados obtenidos.

Los ensayos clínicos controlados y randomizados son considerados el patrón ideal en la investigación clínica (73), siendo el diseño que mejor controla los principales sesgos existentes durante la realización de ECs. De los ensayos realizados en estos dos años el porcentaje de ECs controlados y randomizados es del 83%. Aunque la comparación no pueda realizarse directamente, podemos hacernos una idea de la situación de los ECs en España si comparamos estos datos con los de otras fuentes. De los 113 artículos publicados y revisados por Meinert et al. (62), el 80% fueron randomizados, mientras que de los ensayos de 1979 incluidos en el INH Inventory lo fueron el 60% (49). De los ensayos clínicos que acompañaban a las solicitudes de registro de fármacos en Finlandia y Suecia en el año 1975, únicamente el 37 % eran controlados (29).

El enmascaramiento es otra de las técnicas habitualmente utilizadas y de importancia en el control de los sesgos que influyen en la respuesta terapéutica. Un diseño doble ciego fué utilizado en el 68% de los protocolos de los dos años incluidos en este estudio. Por su parte, en la revisión de Meinert et al. (62) el porcentaje de ensayos doble ciego era del 67%.

En relación a los tipos de diseño utilizados, en España el porcentaje de ensayos paralelos era del 80% y en el de

Meinert et al. (62) del 66%. Actualmente existe un gran debate sobre la menor calidad de los diseños cruzados respecto de los paralelos, y parece aceptado que los ensayos clínicos cruzados están sometidos a un mayor riesgo de sesgos (74).

La utilización de ensayos clínicos con un bajo número de pacientes y, por tanto, con bajo poder estadístico ha sido criticado repetidamente (75). Estas críticas han llevado a un aumento progresivo del tamaño muestral y los datos descriptivos de este aspecto son de interés. En los ensayos revisados en la literatura por Meinert (62), la mediana del tamaño de los ensayo es de 100 pacientes, la misma cifra que se encuentra en los ensayos contenidos en el NIH Inventory of Clinical Trials para 1979 (49). Los protocolos contenidos en la BEEC para los dos años estudiados muestran también cifras similares, ya que el 40% de los protocolos pretenden un reclutamiento superior a 100 pacientes.

El estudio de la eficacia es el objetivo predominante entre los PECs sometidos a aprobación en nuestro país en el bienio 1989-90 (78% y 82%), lo que concuerda con lo observado por Meinert et al. (62) en la literatura (72%) y con los datos del NIH Inventory of Trials (81%) (49).

5.5. EVALUACION DE LA CALIDAD DE LOS ENSAYOS.

Aunque los evaluadores de la DGFPS tienen la impresión subjetiva de que la utilización de la HRD como una lista-guía, facilita y permite una mayor homogeneidad en el proceso de evaluación, no se ha realizado un estudio dirigido a comprobar este aspecto. Sin embargo, la utilización de la HRD y de unas instrucciones concretas para rellenarla y el hecho de que todos los protocolos sean evaluados por un grupo pequeño de personas con formación similar (Farmacología Clínica), conlleva una sistematización importante durante este proceso y hace bastante probable la existencia de homogeneidad en la evaluación.

Las listas guía han sido ampliamente utilizadas y recomendadas en la elaboración de protocolos y para evaluar la calidad de diversos aspectos de ensayos clínicos publicados, siendo aceptado empíricamente que facilitan estas funciones. Así, Lionel y Herxheimer proponen una lista para evaluar ensayos clínicos terapéuticos (76), y el propio British Medical Journal recomienda una para su uso en el proceso de revisión editorial (77). Existen publicadas otras listas guía o sistemas, más o menos complejos, para la evaluación cualitativa y cuantitativa de aspectos metodológicos y estadísticos de ensayos clínicos publicados (18,54,78).

Cuando se comenzó el desarrollo de la base de ensayos clínicos con fármacos se incluyeron dos campos de puntuación cuantitativa de la calidad de los protocolos de ensayos pensando en desarrollar un sistema de puntuación. Este sistema no se llevó a cabo debido a dos razones

fundamentales. Por un lado, la gran dificultad para agrupar en una misma puntuación valores tan diferentes como la metodología, el adecuado control y monitorización del ensayo y los aspectos éticos. Por otro lado, la evaluación metodológica de los ensayos podía hacerse de manera satisfactoria con la simple descripción de las características de los ensayos, tal y como se había hecho ya en la literatura (17,18) y como se hace en este estudio. Además, y a pesar de que en la literatura existen diversos métodos cuantitativos, ninguno ha sido ampliamente aceptado, y es utilizado de manera casi exclusiva por sus propios autores (54,78).

Por tanto, en este estudio, para realizar una aproximación a la calidad de los protocolos de ensayos clínicos con fármacos sometidos a aprobación por el Ministerio de Sanidad y Consumo, se ha decidido optar por una evaluación preferentemente cualitativa, siguiendo el método propuesto por DerSimonian et al.(18).

El método que se ha denominado BEEC 1 se realiza a través de criterios que reflejan la calidad intrínseca de los ECs, en el sentido de que evalúan en qué medida se controlan los sesgos más comunes. Este método se ha aplicado a los ensayos clínicos controlados. Por su parte, el método BEEC 2 reflejaría más bien la evaluación en conjunto realizada por los técnicos de la DGFPs y que tiene en cuenta el tipo de ensayo clínico, el tipo de fármaco, etc. Este método es más flexible en el sentido de evaluar otros aspectos importantes para una agencia de regulación como pueden ser la existencia de documentación preclínica y clínica apropiada y de permitir la evaluación de ensayos que, a pesar de no ser controlados

y randomizados, son perfectamente válidos y necesarios. Parece claro que el método BEEC 1 sería inaplicable a este último tipo de ensayos al estar esencialmente orientado a ensayos clínicos controlados. En esta evaluación se incluyen todos los ensayos remitidos y evaluados, comparándose los ensayos autorizados y los denegados

Los resultados de esta evaluación deben tomarse simplemente como una aproximación, y es necesario tener en mente las limitaciones propias de estas evaluaciones, que son comunes a la práctica totalidad de los métodos utilizados en la literatura para evaluar estos aspectos. Sin embargo, una evaluación basada en hechos concretos como si un ensayo es o no controlado, o ciego, puede dar al lector una idea bastante aproximada de la calidad de la investigación clínica con fármacos en nuestro país. Aunque la validez de la comparación con otros estudios similares sea limitada, la evaluación realizada indica que los PECs controlados autorizados tienen una calidad bastante aceptable en todos los criterios estudiados (ver tabla 9). Únicamente el control de las pérdidas prealeatorización es contemplado en una proporción baja de los protocolos (12%). Para el resto de los criterios, las puntuaciones pueden considerarse bastante aceptables a la vista de las evaluaciones realizadas con ECs publicados (17-19,33,58).

En cuanto al método que se ha denominado BEEC2 la importante diferencia de puntuaciones obtenidas mediante este método por los protocolos autorizados y no autorizados, indica su fiabilidad, puesto que ha sido capaz de discriminar entre ambos grupos, a pesar de que la autorización o no de los ensayos no se realiza

contabilizando estos criterios sino según el criterio del evaluador acerca de la calidad global de los PECs.

5.6. DESARROLLO ACTUAL Y FUTURO DE LA BEEC.

La elaboración de la base de datos en un entorno microinformático constituye un paso muy importante en el desarrollo del registro de los ensayos clínicos con fármacos sometidos a la Administración para su evaluación y aprobación puesto que permite un acceso más rápido y directo a la información.

Con la entrada en vigor de la nueva Ley del Medicamento y su desarrollo posterior se pretende que los protocolos de ECs sean comunicados a la autoridad sanitaria. Unicamente aquellos que supongan la primera utilización del fármaco en nuestro país precisarán de aprobación previa. El resto de los ECs serán remitidos a la DGFPs y su aprobación será automática si no hay respuesta por la administración en un plazo determinado. De esta manera los responsables más directos en la autorización de los PECs serán los futuros Comites Eticos de Investigación. También se prevé que los ECs con productos sanitarios sean sometidos a una regulación similar a la de los medicamentos y que sean también evaluados por los CECs. Esto aumentará la actividad de los CEC a un área muy importante de la investigación clínica.

Con vistas a esta nueva situación y con la intención de aumentar la colaboración y los recursos de los CECs, se ha desarrollado una aplicación para un entorno

macroinformático que permita incluir la BEEC en el ordenador central del Ministerio de Sanidad y Consumo y la interconexión entre comités y la DGFPs.

Los objetivos que se persiguen son tres:

a) Mejorar las prestaciones y el rendimiento de la BEEC facilitando la recuperación de los datos.

b) Conectar la BEEC con otras bases de datos sobre medicamentos existentes: Consumo de Medicamentos Financiados por el Sistema Nacional de Salud (ECOM), Principios Activos (PACTIV), Especialidades Farmacéuticas en Trámite (TRAMIT), Especialidades Farmacéuticas Registradas (ESPES) y Reacciones Adversas (FEDRA).

c) Hacer accesible la BEEC a todos los Comités de Ensayos Clínicos que lo deseen con el fin de interconectar a todos ellos entre sí y con la DGFPs por vía telefónica.

Durante el año 1990, y manteniendo la misma estructura existente, se desarrolló una aplicación en Adabas y se instaló la Base Española de Ensayos Clínicos en el ordenador central del Ministerio de Sanidad y Consumo. El lenguaje de programación y de interrogación es el conocido como Natural, que permite una mayor facilidad y versatilidad en la búsqueda y recuperación de los datos.

Todos los datos existentes en el formato compatible fueron volcados directamente en este nuevo sistema. Desde 1991 los datos obtenidos de la evaluación son introducidos directamente en la nueva aplicación.

La interconexión entre los comités y la DGFPS está ya disponible; los CECs de dos hospitales, la C.S. La Paz de Madrid y la C.S. Vall D'Hebrón de Barcelona, van a actuar como centros piloto de esta nueva estructura. De esta manera, los CECs tendrán la posibilidad de realizar la evaluación de los ECs siguiendo la HRD e introducir su evaluación en la base, de conocer la evaluación de un PEC concreto realizada por otros comités y de recuperar los datos de dicha evaluación. En este sistema, la actualización de la BEEC se realizará por los propios comités. Los recursos informáticos necesarios para esta conexión se limitan a un ordenador personal compatible y a un modem telefónico.

Bajo esta estructura, cada CEC podría recoger todo tipo de ECs, no sólo de medicamentos, y conformarse como un registro de ECs independiente. La DGFPS actuaría como un centro de coordinación a nivel nacional, facilitaría los recursos informáticos necesarios y se encargaría del mantenimiento del sistema, además de ser usuario con fines de registro.

Un sistema como el previsto, en el que todos los CECs estuvieran conectados y cada uno tuviera conocimiento de las actividades de los demás, puede constituirse en un medio para favorecer la colaboración en el campo de la investigación clínica y actuar como un eje coordinador de suma importancia. Con los nuevos sistemas de transmisión

de la información esta conexión es sencilla y la colaboración en el desarrollo y realización de protocolos puede realizarse en tiempo real.

6. CONCLUSIONES

Los RECs son un elemento fundamental para mejorar la calidad de los ECs y facilitar la coordinación en su realización.

En este trabajo se describe el desarrollo de un sistema informatizado que soporta el registro de los PECs remitidos para su aprobación a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios (Base Española de Ensayos Clínicos) y se realiza una explotación del mismo para los años 1989 y 1990.

Después de este proceso podemos extraer las siguientes conclusiones:

1. La HRD de la base de datos permite la recogida y archivo de los protocolos de ensayos clínicos de forma paralela al proceso de evaluación llevado a cabo en la DGFPS.
2. La HRD facilita la evaluación sistemática de los PECs remitidos a la DGFPS.
3. La BEEC permite una descripción completa del proceso de evaluación llevado a cabo en la DGFPS. Se ha evidenciado que este proceso tiene una gran influencia en las características de los protocolos que finalmente se llevan a cabo en nuestro país.
4. La BEEC proporciona datos para una evaluación directa de la calidad de los ECs realizados en España, basándose en la descripción de sus características metodológicas.
5. Los PECs autorizados durante los años 1989 y 1990 tienen una calidad comparable a la de los ensayos publicados en la literatura internacional.

6. Existen diferencias estadísticamente significativas en la calidad de los protocolos autorizados y denegados, de acuerdo a la evaluación realizada mediante las variables de evaluación global (BEEC2).

7. RESUMEN

Los registros de ensayos clínicos (REC) son listas de ensayos clínicos en proyecto, en realización o completados, donde se detallan aspectos diversos de los mismos como el objetivo del ensayo, su diseño, la población incluida, los tratamientos en estudio, los investigadores involucrados, etc.. La finalidad de los RECs es facilitar la planificación de ensayos clínicos, facilitar la realización de revisiones y metaanálisis de un determinado aspecto de la terapéutica, evaluar la calidad de la investigación en un país o disciplina determinada y facilitar el acceso de investigadores y pacientes a protocolos terapéuticos en marcha.

En esta tesis se describe el desarrollo de un registro informatizado que tiene por objetivo recoger información sobre el proceso de aprobación de los ECs con medicamentos en España, así como sus características metodológicas, éticas y de control y monitorización.

El registro, denominado Base Española de Ensayos Clínicos (BEEC), consta en la actualidad de 164 campos o variables agrupados en 11 secciones: Datos de Identificación, Resultado de la Evaluación, Datos Básicos de Evaluación, Tipo de Ensayo Clínico, Diseño, Selección de la Población, Descripción del Tratamiento, Evaluación de la Respuesta, Aspectos Éticos, Monitorización del Ensayo y Aspectos Estadísticos.

La explotación de la BEEC para los años 1989 y 1990 muestra la utilidad de la base de datos para registrar los PECs remitidos para su aprobación a la DGFPs y para facilitar la evaluación sistemática de los mismos a través de la Hoja de Recogida de Datos.

Durante los años 1989 y 1990 fueron autorizados respectivamente un 68% y un 83% de los PECs remitidos para su aprobación a la DGFPs. De estos, el 73% y el 53% se autorizaron tras recibir aclaraciones y, en su práctica totalidad, modificarse en todo o en parte. Las aclaraciones más relevantes fueron sobre la hoja específica de información a los sujetos, la descripción de la aleatorización, la predeterminación muestral y la aportación del EC propuesto.

Las características más importante de los PECs autorizados en estos dos años son las siguientes: un 57% de los protocolos eran de fase III y el 28% de fase II; el 83% de los PECs autorizados eran controlados y randomizados y, de estos, el 74% simple ciego y el 68% doble ciego; el diseño más utilizado entre los PECs controlados fué el paralelo (80%) y el número total de pacientes previsto incluir por ensayo es superior a 50 en el 60-70% de los protocolos y superior a 100 en el 40% de los mismos.

La evaluación de la calidad de los PECs controlados autorizados en España es similar a la hallada por otros autores en ECs publicados. Igualmente se han encontrado diferencias relevantes y significativas entre la calidad de los PECs autorizados y los denegados.

8. BIBLIOGRAFIA

UNIVERSIDAD
AUTONOMA
DE MADRID
FACULTAD DE CIENCIAS
1998

1. Dickersin K. Report from the panel on the case for registers of clinical trials at the Eight Annual Meeting of the Society for Clinical Trials. *Contr Clin Trials* 1988; 9: 76-81.
2. Meinert CL. Toward prospective registration of clinical trials. *Contr Clin Trials* 1988; 9: 1-5.
3. Piantadosi S, Byar DP. A proposal for registering clinical trials. *Contr Clin Trials* 1988; 9: 82-84.
4. Spilker B. Prospective registration of clinical trials. *Drug News Perspect* 1990, 3: 222-25.
5. Lapaucis A, Stuart JC, Gent M, Roberts RS, Cairns J and Joyner C for the CAFA Study Group. How should results from completed studies influence ongoing clinical trials?. *Ann Intern Med*. 1991; 115: 818-22.
6. Stern K, Lilienthal J, Sauerman W, Zentgraf R. Requirement on an integrated DBMS for data from clinical trials. *Drug Inform J* 1989; 23: 25-35.
7. Kassirer JP. Journals in bits and bytes-Electronic medical journals. *N Engl J Med* 1992; 326: 195-96.
8. Thacker SB. Meta-analysis. A quantitative approach to research integration. *JAMA* 1988; 259: 1685-89.
9. Chalmers TC. Problems induced by meta-analysis. *Stat Med* 1991; 10: 971-80.
10. Sacks SH, Berrier J, Reitman D et al. Meta-analyses of randomized controlled trials. *N Engl J Med* 1987; 316: 450-55.
11. Smith ML. Publication bias and meta-analysis. *Eval Educ* 1980, 4: 22-24.
12. Simes RJ. Confronting publication bias: a cohort design for metanalysis. *Stat Med* 1987; 6: 11-29.

13. Hemminki E. Study of information submitted by drug companies to licensing authorities. *Br Med J* 1980; 280: 833-36.
14. Dickersin K, Chan S, Chalmers TC. et al. Publication bias and clinical trials. *Contr Clin Trials* 1987; 8: 343-53.
15. Easterbrook PJ, Berlin JA, Gopalan R, Matthews DR. Publication bias in clinical research. *Lancet* 1991; 337: 867-72.
16. Gøtzsche PC. Reference bias in reports of drug trials. *Br Med J* 1987; 295: 654-56.
17. Mosteller F, Gilbert JP, McPeck B. Reporting standards and research strategies for controlled trials. Agenda for the editor. *Contr Clin Trials* 1980; 1: 37-58.
18. DerSimonian R, Charette LJ, McPeck B, Mosteller F. Reporting on methods in clinical trials. *N Eng J Med* 1982; 306: 1332-37.
19. Emerson JD, McPeck B, Mosteller F. Reporting clinical trials in general surgical journals. *Surgery* 1984; 95: 572-79.
20. Reiffenstein RJ, Schiltroth AJ, Todd DM. Current standards in reported drug trials. *Canad Med Assoc J* 1968; 99: 1134-35.
21. Schor S, Karten I. Statistical evaluation of medical journal manuscripts. *JAMA* 1966; 195: 1123-28.
22. Altman DG, Doré CJ. Randomisation and baseline comparisons in clinical trials. *Lancet* 1990; 335: 149-53.
23. Alvarez-Dardet C, Mur P, Gascón E et al. La investigación clínica en España: tipos de diseño utilizados. *Med Clin (Barc)* 1987; 89: 221-23.

24. Caballero L, Oliveros S, Iruela L y Baca E. Problemas metodológicos en publicaciones españolas sobre estudios clínicos con psicofármacos. *Med Clin (Barc)* 1990; 94: 318.
25. Easterbrook P. Reducing publication bias. *Br Med J* 1987; 295: 1347.
26. Simes RJ. Publication bias: the case for an international registry of trials. *J Clin Oncol* 1986; 4: 1529-41.
27. Newcombe RG. Toward a reduction in publication bias. *Br Med J* 1987; 295: 656-59.
28. Hemminki E. Quality of clinical trial - A concern of three decades. *Meth Inform Med* 1982; 21: 81-85.
29. Hemminki E. Quality of reports of clinical studies submitted by the drug industry to the finnish and swedish control authorities. *Eur J Clin Pharmacol* 1981; 19: 157-165.
30. Bland JM, Jones DR, Bennett S et al. Is the clinical trial evidence about new drugs statistically adequate?. *Br J Clin Pharmacol* 1985; 19: 155-60.
31. Juhl E, Christensen E, Tygstrup N. The epidemiology of the gastrointestinal randomized control trial. *N Engl J Med*. 1977; 296: 20-22.
32. Gøtzsche PC. Methodology and overt and hidden bias in reports of 196 double-blind trials of nonsteroidal antiinflammatory drugs in rheumatoid arthritis. *Contr Clin Trials* 1989; 10: 31-56.
33. Liberati A, Himel NH, Chalmers TC. A quality assessment of randomized control trials of primary treatment of breast cancer. *J Clin Oncol* 1986; 4: 942-51.
34. Goldberg MR, Offen WW, Rockhold FW. Factorial design. An approach to the assessment of therapeutic drug interactions in clinical trials. *J Clin Res Drug Dev* 1988; 2: 215-25.

35. Fletcher DJ, Lewis SM, Matthews JNS. Factorial designs for crossover clinical trials. *Stat Med* 1990; 9: 1121-30.
36. Perry DJ, Hubbard SM. PDQ - A database of clinical trials and cancer treatment information. *Cancer Metastasis Rev* 1988; 7: 209-22.
37. Molloy SH, Henney JE, De Vita VT. A computer data base for information on cancer treatment. *N Engl J Med* 1987; 316: 315-18.
38. Chalmers I, Hetherington J, Newdick M et al. The Oxford database of perinatal trials: Developing a register of published reports of controlled trials. *Contr Clin Trials* 1986; 7: 306-24.
39. Special Report. Tacrine as a treatment for Alzheimer's dementia. *N Engl J Med* 1991; 324: 349-52.
40. Serrano Castro MA, Garcia Alonso F, Gonzalez de Suso MJ. et al. Ensayos clinicos en España (1982-1988). Monografía Técnica nº 17. Madrid, Ministerio de Sanidad y Consumo, 1990.
41. Boissel JP. Registry of multicenter clinical trials. *Thromb Haemostasis* 1989; 62: 1126-42.
42. Anónimo. Making clinical trialist register. *Lancet* 1991; 338.
43. Real Decreto 944/1978 de 14 de Abril . B. O. E. nº 108 de 6 de Mayo de 1978.
44. Orden de 3 de Agosto de 1982 por la que se desarrolla el Real Decreto 944/1978. B. O. E. nº 192 de 12 de Agosto de 1982.
45. Food and Drug Administration. New Drug, Antibiotic and Biologic Drug Product Regulations. *Federal Register*, vol 52, nº 53, March 19th, 1987.

46. EEC/CPMP Working party on efficacy of drugs. Recommended basis for the conduct of clinical trials of medicinal products in the European Community. III/411/87-EN. Brussels, July 1987.
47. Van Riezen H, Segal M. Design of drug trials in psychiatry. In comparative evaluation of rating scales for clinical psychopharmacology. Amsterdam, Elsevier Science Publisher B. V., 1988.
48. Poccock SJ. Clinical trials. A practical approach. Chichester, John Wiley & Sons, 1983.
49. Meinert CL. Clinical trials: Design, conduct and analysis. Monographs in epidemiology and biostatistics. Vol. 8. New York, Oxford University Press, 1986.
50. Levine RJ. Ethics and regulation of clinical research. Baltimore, Urban & Schwarzenberg, 1986.
51. Schwartz D, Flamant R, Lellouch J. Clinical trials. London, Academic Press, 1980.
52. Fleiss JL. The design and analysis of clinical experiments. New York, John Wiley & Sons, 1986.
53. Chilton NW, Barbano J. Guidelines for reporting clinical trials. J Periodontal Res 1974; 9: 207-208.
54. Chalmers TC, Smith H Jr, Blackburn B. et al. A method for assessing the quality of a randomized control trial. Contr Clin Trials 1981; 2: 31-49.
55. Poccock SJ, Hughes MD, Lee RJ. Statistical problems in the reporting of clinical trials. N Engl J Med 1987; 317: 426-32.
56. Simon R, Wittes R. Methodologic guidelines for reports of clinical trials. Cancer Treat Rep 1985; 69: 1-3.

57. Carcas AJ, Castro MAS, Gonzalez de Suso MJ, García-Alonso F. A clinical trial (CT) data base in Spain. Eur J Clin Pharmacol 1989; 36 (Supl):A191(Abstract).
58. Kelen GD, Brown CG, Moser M et al. Reporting methodology protocols in three acute care journals. Ann Emerg Med 1985;14: 880-84.
59. Feiring B, Furu K. Clinical trials reported to the Norwegian Drug Control Authority during the period 1982-1986. Tidsskr Nor Lægeforen 1989; 109: 313-16.
60. Christophersen H. Hva foregar av kliniske utprovnings i Norge i dag?. Norsk Farmaceutisk Tidsskrift 1990; 14: 20-21.
61. Charlson ME, Horwitz RJ. Applying results of randomised trials to clinical practice: impact of losses before randomization. Br Med J 1984; 289: 1281-84.
62. Meinert CL, Tonascia S, Higgins KH. Content of reports on clinical trials: a critical review. Contr Clin Trials 1984; 5: 328-47.
63. García Alonso F. Comunicación presentada en el congreso celebrado en Santander sobre "Ética de la investigación clínica: problemas de los comités éticos de investigación clínica". Santander, Septiembre 1991.
64. Faccini JM, Bennett PN, Reid JL. European Ethical Review Committee : the experience of an international ethics committee reviewing protocols for drug trials. Br Med J 1984; 289: 1052-54.
65. Clinical trials of drugs. Nordic guidelines. NLN Publication Nº 11. Uppsala, Nordic Council on Medicines, 1983.
66. Taylor D. Prescribing in Europe - Forces for change. Br Med J 1992; 304: 239-43.

67. García Alonso F, Avendaño C, Tristán C. Investigación clínica financiada por la industria farmacéutica. Comunicación presentada en el IV Congreso de la Sociedad Española de Salud Pública y Administración Sanitaria. Valencia, 1991.
68. American Academy of Pediatrics. Committee on Drugs. Guidelines for the ethical conduct of studies to evaluate drugs in pediatric populations. *Pediatrics* 1977; 60: 91-99.
69. Mossinghoff GJ. Facts and pseudofact: setting the record straight. En *Communication in Pharmaceutical Medicine: A challenge for 1992*. Editado por Ruiz Ferrán J, Lahuerta Dal Ré y Lardinois R. Prous Science Publishers. Barcelona, 1991.
70. CPMP. Working party on efficacy of drugs. Good Clinical Practice for trials on Medicinal Products in the European Community. III/3976/88-EN. Final. Brussels, July 1990.
71. García Alonso F. Informed consent and protection of participants. In: *Communication in Pharmaceutical Medicine: A challenge for 1992*. Editado por Ruiz Ferrán J, Lahuerta Dal Ré y Lardinois R. Prous Science Publishers. Barcelona, 1991.
72. Abajo FJ, Serrano-Castro MA, Galende I, Tristán C. El consentimiento informado y los Comités de Ensayos Clínicos. *Med Clin (Barc)* 1989; 93: 801.
73. Blum AL, Chalmers TC, Deustsch E et al. The Lugano statements on controlled clinical trials. *J Internat Med Res* 1987; 15: 2-22.
74. Armitage P. Should we cross off the crossover?. *Br J Clin Pharmacol* 1991; 32: 1-2.
75. Freiman JA, Chalmers TC, Smith H Jr, Kuebler RR. The importance of beta, the type II error and sample size in the design and interpretation of the randomized controlled trial: survey of 71 "negative" trials. *N Engl J Med* 1978; 299: 690-94.

76. Lionel NDW, Herxheimer A. Assessing reports of therapeutic trials. Br Med J 1970; 3: 637-40.
77. Gardner MJ, Machin D, Campbell MJ. Use of check lists in assessing the statistical content of medical studies. Br Med J 1986; 292: 810-12.
78. Levine J. Trial assessment procedure scale (TAPS). Printed by Department of Health and Human Services, Public Health Service, Alcohol Drug Abuse and Mental Health Administration. National Institute of Mental Health. Bethesda, Maryland.

9. ANEXO

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS **Y** **GUIA DEL USUARIO**

Nº

Campo

Nombre

Categorías

1.

Evaluador

El evaluador se identificará mediante un código individual por él elegido, por ejemplo, sus iniciales completas.

2.

Nº Protocolo

Identifica cada protocolo. Nº de orden asignado precedido por las dos últimas cifras del año correspondiente separadas por una barra (e.g. 88/25).

3.

Nº Ensayo

No hay que especificarlo. Variable de reserva.

4.

Título

Introducir 5 ó 6 palabras claves (59 caracteres).

5.

Principio activo

Indicar el/los principios activos correspondientes al tratamiento experimental. En caso de que existan varios se separaran con el signo +. Se utilizará la Denominación Común Internacional cuando exista y en su defecto la denominación usual (nº propietario). En caso de sales se pondrá: MORFINA, sulfato. En caso de

Campo

Nombre

Categorías

nombres compuestos se separaran con un sólo espacio:
INTERFERON ALFA.

6.

Nº Propietario

Se anotará con todos sus componentes seguidos:
LASW60.

7.

Nombre comercial

Igual que para el principio activo.

8.

Forma Farmacéutica (Cód.)

Según código .

9.

Grupo Terapéutico (Cód.)[illegible]

Según el código internacional de la O.M.S .

10.

Promotor

1: Laboratorio

2: Investigador

particular

3: Sociedad científica

Indicar la categoría correspondiente.

<u>Nº</u>	<u>Campo</u>	<u>Nombre</u>	<u>Categorías</u>
11.		Monitor	-----
		Indicar el nombre del monitor del ensayo (v.gr. Pérez Montes, A.).	
12.		Laboratorio (Cód.)	-----
		Según código.	
13.		Nombre del Laboratorio	-----
		Según código.	
14.		Nº Hospitales Españoles	-----
15-34.		Hospitales (Cód.)	-----
		Indicar el código de los hospitales en que se ubican los Comités de Ensayos Clínicos (CEC) que tutelan el ensayo. En el caso de que un CEC tutele la realización del ensayo en un centro diferente al suyo, añadir "+" al código mencionado cuando este sea un hospital y "++" cuando sea un centro de atención primaria (v.gr, 1313++). El código seguido de "?" indicará que la autorización del ensayo en ese centro todavía se encuentra en trámite.	

Nº
Campo

Nombre

Categorías

35. **Requerimientos**
 administrativos

1: Si
2: No

Indicar lo adecuado o no de los aspectos puramente administrativos del ensayo: documentos del Director del hospital, Comité de E.C. e investigador, instancia correspondiente y presentación del protocolo según la Orden Ministerial.

36. **Fecha registro**

Se refiere a la fecha de presentación del protocolo en el Registro General.

37. **Fecha resolución**

Fecha que consta en el oficio de autorización o denegación.

38. **Fecha prevista**
 finalización

Fecha en que el evaluador prevé que los resultados puedan estar disponibles según lo indicado en el protocolo.

<u>Nº</u>	<u>Campo</u>	<u>Nombre</u>	<u>Categorías</u>
39.	Resultados		1: Si 2: No 3: No procede 4: Parciales
40.	Fecha recepción resultados		-----
41.	Fecha anulación		-----
	Indicar la fecha de comunicación por el promotor de la cancelación del ensayo.		
42.	Intervalo Reg-Res		-----
	Intervalo entre las fechas de resolución y de registro del PEC.		
43.	Intervalo Res-Fin		-----
	Intervalo entre las fechas de finalización y de resolución.		
44.	Duración total		-----
	Duración total que el promotor y/o investigador prevé para la realización completa del E.C. y el análisis de los resultados. Se indicará en meses.		

<u>Nº</u>	<u>Campo</u>	<u>Nombre</u>	<u>Categorías</u>
------------------	---------------------	----------------------	--------------------------

RESULTADO DE LA EVALUACION

- | | | |
|------------|-----------------------|----------------|
| 45. | Aclaraciones 1 | 1: Si
2: No |
|------------|-----------------------|----------------|

Indicar si se piden aclaraciones o no al protocolo presentado.

- | | | |
|-----------|-----------------------|-------|
| 46 | Aclaraciones 2 | _____ |
|-----------|-----------------------|-------|

Indicar el número de orden de los campos o variables sobre los que se ha solicitado aclaración separados por una coma (ej.: 76, 81, 94). Cuando existan más de dos categorías en dichos campos, especificar la que correspondía al protocolo inicial (ej.: 89.5).

- | | | |
|------------|-----------------------|-------|
| 47. | Modificaciones | _____ |
|------------|-----------------------|-------|

Indicar el número de orden de las variables o campos modificados en el protocolo tras la solicitud de aclaraciones. Estas deben corregirse de acuerdo a las modificaciones del protocolo de forma que la ficha refleje el ensayo que va a realizarse. Cuando existan más de dos categorías en dichos campos, especificar como en campo 46.

Nº

Campo

Nombre

Categorías

48.

Modificaciones

postaprobación -----

Indicar el número de orden de los campos como en el caso anterior.

49.

Puntuación Inicial

Se refiere a la calidad del protocolo cuando es evaluado por primera vez. Se realizará según normas que se indicarán posteriormente.

50.

Puntuación final

Se refiere a la calidad del protocolo que es llevado a cabo después de cualquier tipo de modificación. Si no hay modificación se pone la puntuación inicial.

51.

Dictamen

1: Conforme

2: No conforme

3: No procede

4: Anul - No conforme

Se refiere a la evaluación técnica realizada. Cuando el promotor anula el ensayo antes de que éste se haya evaluado, señalar No procede. Si la solicitud de anulación es posterior a la petición de aclaraciones (el protocolo inicial sería No conforme) señalar Anulado/No conforme.

Nº
Campo

Nombre

Categorías

52.

Situación

1: Autorizado
2: Denegado
3: Trámite
4: Anulado

Se refiere a la situación administrativa del protocolo.

53.

Causa no conforme

Poner el número de los campos que han determinado la denegación.

EVALUACION PREENSAYO

54.

Datos precínicos

1: Adecuados
2: Inadecuados

Se refiere a lo adecuado de los datos farmacológicos, toxicológicos, de mutagénesis, carcinogénesis y de reproducción, relativos al tratamiento en estudio y en relación a la seguridad de los individuos que participarán en el ensayo. Deficiencias importantes en estos aspectos son motivo de denegación independientemente de otras consideraciones.

Campo

Nombre

Categorías

55.

Datos clínicos

1: Adecuados o no
procede
2: Inadecuados

En caso de que existan ensayos clínicos previos, el estudio propuesto debe constituir un paso lógico en el desarrollo del medicamento.

56

Aportación a lo conocido

1: Si
2: No

Para que un ensayo clínico pueda ser aprobado debe permitir que los resultados obtenidos sean consistentes y fiables y que por tanto aporten algo a lo conocido sobre el fármaco. Deben evitarse los ensayos redundantes y aquellos ensayos con un propósito únicamente "promocional" o de "dar a conocer el medicamento y su uso". La repetición de algunos ensayos puede ser conveniente.

TIPO DE ENSAYO

57.

Fase

1: Fase I
2: Fase II
3: Fase III
4: Fase IV
5: Fase IV.1
6: Fase IV.2
7: Fase IV.3

Nº
Campo

Nombre

Categorías

Se refiere a la fase de desarrollo del fármaco en que se encuadra el E.C., según lo especificado por el investigador o promotor. Cuando un medicamento esté ya comercializado, los estudios para nuevas indicaciones, dosis o poblaciones especiales se incluirán en la fase IV.1 a IV.3, restringiéndose la categoría IV a los estudios de farmacovigilancia.

58.

Individuos

1: Voluntarios sanos
2: Pacientes
3: Ambos

Se refiere al tipo de sujetos que se incluyen: voluntarios sanos, pacientes o ambos.

59.

Población

1: Adulto
2: Anciano
3: Infantil
4: Gestante
5: 1 y 2
6: 1 y 3
7: 1, 2 y 3

Indica en que tipo de pacientes, según edad, va a realizarse el estudio.

De las variables 60 a 68 pueden marcarse afirmativamente más de una siempre y cuando constituyan objetivos claros del estudio.

Nº
Campo

Nombre

Categorías

60.

Farmacocinética

- 1: No
- 2: Dosis única
- 3: Dosis múltiple
- 4: Bioequivalencia
- 5: Interacción
- 6: Otros

Debe rellenarse con alguna de las categorías 2 a 6 si el conocimiento de las características cinéticas del fármaco es un objetivo importante del estudio. Se señalará interacción cuando se estudie la influencia de un fármaco o de un agente externo (e.g. alimentos, sustancias ambientales) en la cinética de otro o de ambos entre sí; no se considerará este apartado cuando la modificación cinética provenga de una situación patológica o especial (embarazo, anciano, etc.).

61.

Tolerancia

- 1: No
- 2: Dosis única
- 3: Dosis múltiple

Indicar en los estudios en Fase I si están dirigidos a evaluar la tolerancia a dosis crecientes del fármaco con el fin de obtener la máxima dosis tolerada y un espectro de reacciones adversas a las diferentes dosis ensayadas. No incluye estudios de seguridad ni estudios de tolerancia farmacológica.

Nº
Campo

Nombre

Categorías

62.

Retirada

1: Si

2: No

Tienen por objeto evaluar las consecuencias de la retirada de un fármaco o tratamiento en la evolución de una enfermedad generalmente crónica.

63.

Farmacodinamia

1: Si

2: No

Incluye los estudios dirigidos a estudiar los efectos de un fármaco sobre variables fisiológicas y conocer su mecanismo de acción sin un objetivo primario de obtener eficacia terapéutica.

64.

Búsqueda de dosis

1: No

2: Escalonada

3: Dosis-respuesta

El objetivo del estudio es determinar las dosis mínima y máxima eficaces y establecer una relación dosis-respuesta. Se señalará escalonada cuando se busque la dosis eficaz modificando la dosis en cada paciente. Se señalará dosis-respuesta cuando se establezcan varios grupos para estudio paralelo o cruzado (poco usual) de diferentes dosis, con o sin placebo.

65.

Eficacia terapéutica

1: Si

2: No

Nº
Campo

Nombre

Categorías

El objetivo del estudio es obtener datos sobre la eficacia terapéutica o profiláctica del fármaco en estudio.

66.

Seguridad

1: Si

2: No

Únicamente deberá señalarse afirmativamente cuando la evaluación de aspectos, concretos o no, de la seguridad del tratamiento es un objetivo importante (no marginal) del estudio.

67.

Profilaxis

1: No

2: Si, primaria

3: Si, secundaria

Estudio dirigido a evaluar la eficacia de un fármaco para evitar la aparición de una enfermedad o evento concreto. Puede considerarse primaria (que la enfermedad aparezca por primera vez) o secundaria (que la enfermedad aparezca nuevamente o que se desarrollen complicaciones).

68.

Diagnóstico

1: Si

2: No

Estudio dirigido a evaluar la utilidad de un fármaco como método diagnóstico.

Nº
Campo

Nombre

Categorías

- 69. Centro**
Nacional
- 1: Unicéntrico
2: Multicéntrico
3: Multicéntrico
Internacional

Define si el estudio es unicéntrico o multicéntrico, bien nacional o internacional.

- 70. Estudio piloto**
- 1: Si
2: No

Unicamente se considerará como tal aquel realizado como paso previo a la realización de un estudio más amplio. Así debe constar explícitamente en el protocolo.

- 71. Patología (Código)** -----

Se identificará según el código de la O.M.S.

- 72. Dolor**
- 1: Si
2: No

Se indicará Si en caso de que el E.C. se realice para evaluar un fármaco como analgésico.

Nº
Campo

Nombre

Categorías

73.

Oncología

1: Si

2: No

Señalar Si cuando los fármacos en estudio sean para el tratamiento de neoplasias, sólidas o hematológicas.

74.

Inmunoalergia

1: Si

2: No

Indicar si los fármacos son para el tratamiento de enfermedades de origen inmune o alérgico (e.g., asma).

75.

Infección

1: Si

2: No

Indicar si el tratamiento en estudio es para una patología infecciosa.

DISEÑO DEL ENSAYO

76.

**Definición del
objetivo**

1: Adecuado

2: Inadecuado

Se considerará adecuado cuando de forma explícita se indique de forma clara y concreta las preguntas a que el estudio pretende responder. Objetivos demasiado vagos o generales (e.g. eficacia y seguridad del fármaco X) deben ser considerados inadecuados.

Nº
Campo

Nombre

Categorías

77.

Controlado

1: Si
2: No

Indicar si el ensayo incluye un grupo control que esté definido claramente "a priori".

78.

Grupo control

1: C. Históricos
2: Cohorte
3: Caso-control
4: Paralelo
5: Cruzado
6: Otros control.

Indica el tipo de control elegido (histórico, paralelo, etc.).

79.

Pareado

1: Si
2: No

Indicar si el reclutamiento se hace por parejas de sujetos iguales en relación a diversas características.

80.

Randomizado

1: Si
2: No

Indicar si el estudio es randomizado o no.

Nº
Campo

Nombre

Categorías

81.

**Descripción de la
randomización**

1: Adecuada
2: Regular
3: Inadecuada o no
consta

Se valorará como adecuada cuando consten: tipo de randomización (simple, por centros), método que se sigue para la misma (cuadrado latino, tablas de números aleatorios, números random generados por ordenador, etc.) y los datos prácticos del proceso de randomización. Regular cuando incluya dos de estos aspectos. Inadecuada cuando no consten o la descripción sea totalmente insuficiente.

82.

Randomización ciega

1: Si
2: No

Contestar afirmativamente si el investigador no conoce el código de randomización antes de la inclusión de los pacientes y está especificado el método para mantener el ciego (e.g., sobres cerrados).

83.

Paciente ciego

1: Si
2: No

El paciente no conoce cual de los fármacos en estudio le es administrado.

Nº
Campo

Nombre

Categorías

84.

Evaluador ciego

1: Si

2: No

El investigador encargado de la evaluación de la respuesta no conoce el tratamiento concreto administrado a cada paciente. Se considerará como afirmativo cuando el médico responsable del cuidado del enfermo conozca el fármaco pero la respuesta es evaluada de una forma ciega por otro(s) médico(s).

85.

Análisis ciego

1: Si

2: No

La evaluación estadística de los datos obtenidos se hace de forma ciega.

86.

**Mantenimiento del
ciego**

1: Adecuado

2: Regular

3: Inadecuado

4: No procede

Indicar adecuado cuando se hayan especificado las precauciones que van a ser tomadas para el mantenimiento del ciego durante el estudio: formas farmacéuticas de iguales características externas y organolépticas, uso de "doble engaño", discusión de problemas que puedan surgir con el mantenimiento del ciego (e.g. efectos secundarios característicos, etc.).

Nº
Campo

Nombre

Categorías

- 87. Tipo de control (es)**
- 1: Negativo
 - 2: Positivo
 - 3: No tratamiento
 - 4: 1 y 2
 - 5: 2 y 3

Negativo=placebo; positivo=tratamiento activo.

- 88. Calidad de control (es)**
- 1: Adecuada
 - 2: Regular
 - 3: Inadecuada
 - 4: No procede

Supone una valoración de si el control elegido es adecuado para el objetivo del estudio, especialmente en el caso de controles positivos o de grupo control sin tratamiento.

- 89. Período de preinclusión**
- 1: No
 - 2: Si, sin fármaco
 - 3: Si, con placebo
 - 4: Si, con fármaco
 - 5: No pero debería

Se refiere a la existencia de un período previo al de randomización con el objeto de estabilizar la situación clínica del paciente antes de su inclusión o no en el ensayo.

Nº
Campo

Nombre

Categorías

90.

Período de lavado

- 1: No
- 2: Si, sin fármaco
- 3: Si, con placebo
- 4: No pero debería

Se refiere a la existencia de un período con el objetivo de eliminar la influencia de tratamientos previos. Este período de lavado puede instaurarse antes de iniciarse el estudio o entre tratamientos en los ensayos cruzados.

91.

**Período de preinclusión
y/o lavado**

- 1: Adecuado
- 2: Inadecuado
- 3: No procede

Valora la idoneidad, en tipo y duración, de los períodos elegidos.

92.

Seguimiento

- 1: No
- 2: + Tto. y + control
- 3: + Tto. y no control.
- 4: Sin Ttos. del E.C.

Se refiere a la existencia de un tiempo de observación posterior a la suspensión de los tratamientos.

93.

**Duración del
seguimiento**

Indicarla en meses.

Nº
Campo

Nombre

Categorías

- | | | |
|------------|---|--|
| 94. | Evaluación global
del diseño | 1: Adecuado
2: Regular
3: Inadecuado |
|------------|---|--|

Constituye una evaluación subjetiva de la idoneidad del diseño para conseguir el objetivo especificado.

SELECCION DE LA MUESTRA

- | | | |
|------------|----------------------------|-------|
| 95. | Nº pacientes/centro | ----- |
|------------|----------------------------|-------|

- | | | |
|------------|---------------------------|-------|
| 96. | Nº total pacientes | ----- |
|------------|---------------------------|-------|

Incluirá los de otros países.

- | | | |
|------------|-------------------------------|----------------|
| 97. | Selección de pacientes | 1: Si
2: No |
|------------|-------------------------------|----------------|

Se refiere a la existencia de unos criterios de inclusión y exclusión adecuados.

- | | | |
|------------|---------------------------------------|---|
| 98. | Definición de la
patología | 1: Adecuada
2: Regular
3: Inadecuada
4: No procede |
|------------|---------------------------------------|---|

Nº
Campo

Nombre

Categorías

Indicar hasta que punto la patología a estudiar está claramente definida. Siempre que sea posible deberían seguirse criterios internacionalmente aceptados, incluyendo subtipos, grado de severidad o estadio, etc.

- | | | |
|------------|--------------------------|---------------|
| 99. | Cálculo pacientes | 1: Si |
| | disponibles | 2: No |
| | | 3: No procede |

Responder afirmativamente cuando consten el nº de pacientes que el investigador prevé disponibles para el estudio y el tiempo necesario para su reclutamiento.

- | | | |
|-------------|----------------------------|---------------|
| 100. | Predeterminación de | 1: Si |
| | la muestra | 2: No |
| | | 3: No procede |

Cálculo estadístico de los pacientes precisos para conseguir el objetivo estadístico propuesto, con un "poder" adecuado y en base a las diferencias de respuesta esperadas entre tratamientos.

- | | | |
|-------------|-----------------------------|---------------|
| 101. | Tratamiento pérdidas | 1: Si |
| | prerandomización | 2: No |
| | | 3: No procede |

Nº
Campo

Nombre

Categorías

Responder afirmativamente cuando se prevea recoger los datos de los pacientes que, cumpliendo los criterios de inclusión y exclusión, no entren a formar parte del estudio por diversas causas (no consentimiento, decisión del investigador, etc.).

102.

Criterios de retirada

- 1: Claros / suficientes
- 2: Dudosos/
incompletos
- 3: No constan
- 4: No proceden

Indicar en que medida figuran en el protocolo las razones posibles por las que un paciente puede retirarse del estudio, como se recogeran las causas, que tratamiento se les dará de cara a la evaluación y si pueden ser sustituidos o no (y la justificación para ello).

103.

Evaluación global

- 1: Adecuada
- 2: Regular
- 3: Inadecuada

Evaluación subjetiva del proceso de selección de la muestra.

Nº
Campo

Nombre

Categorías

DATOS DEL TRATAMIENTO

104.	Descripción del tratamiento	1: Adecuada 2: Inadecuada/ No consta
-------------	--	--

Las dosis, pautas y duración del tratamiento deben estar claramente especificadas.

105.	Datos galénicos	1: Si 2: No
-------------	------------------------	----------------

Indicar si la forma farmacéutica, la descripción cualitativa y cuantitativa de los medicamentos en estudio, incluidos excipientes, y la del placebo en su caso, están especificadas.

106.	Duración del tratamiento	-----
-------------	-------------------------------------	-------

Indicarla en meses.

107.	Nº de tratamientos control	-----
-------------	---------------------------------------	-------

Nº de grupos control.

<u>Nº</u> <u>Campo</u>	<u>Nombre</u>	<u>Categorías</u>
108.	Nº de tratamientos experimentales	-----
	Nº de grupos con tratamiento experimental.	
109-112.	Fármaco control	-----
	Especificar los principios activos o especialidades farmacéuticas de los tratamientos control.	
113-116.	Pauta C	-----
	Describir la pauta de tratamiento del fármaco(s) control.	
117-120.	Vía de administración C	-----
	Indicar la vía de administración del fármaco(s) control.	
121-124.	Fármaco experimental (E)	-----
	Indicar el fármaco(s) experimental(es).	
125-128	Pauta E	-----
	Describir la pauta de tratamiento del fármaco(s) experimental(es).	

Nº

Campo

Nombre

Categorías

129-132.

Vía de administración E

Indicar la vía de administración del fármaco(s) experimental(es).

EVALUACION DE LA RESPUESTA

133.

**"End Point" principal
especificado**

1: Si

2: No

Este campo se refiere a la mención explícita de un parámetro principal de valoración del objetivo del ensayo. Puede ser una variable de relevancia clínica (ej. dolor, mortalidad, calidad de vida, etc.), o bien un parámetro fisiológico o bioquímico (tensión arterial, glucemia, nivel de colesterol, etc.).

134.

**"End points"
secundarios**

Señalar el nº de variables principales de evaluación que van a ser estudiados además del principal. Si no hubiese "end point" primario se contestará a este campo con el nº de parámetros que se estudian en el ensayo.

135.

**Definición
"end points"**

1: Buena

2: Dudosa

3: Mala

Nº
Campo

Nombre

Categorías

Cada "end point" deberá ser definido siempre que no sea absolutamente obvio. Debería constar el método empleado para su evaluación o cuantificación. Ej.: criterios que definen el diagnóstico de infarto; que fase se tomará para la medición de la T.A.; como se realizará la anotación y lectura de una escala analógica, etc. En todos los casos los métodos diagnósticos o de medición deben estar validados.

136.

Relevancia "end points"

1: Buena
2: Regular
3: Mala

Este campo se refiere a la relación existente entre el "end point" que se utiliza en el ensayo y el objetivo del estudio. Se considerará adecuada cuando la relación entre ambos sea directa y esté bien documentada.

137.

**Objetividad
"end points"**

1: Objetiva
2: Subjetiva por
necesidad
3: Subjetiva con posi-
bilidad de objeti-
vación.

Indicar si la evaluación de los "end points" puede realizarse de manera objetiva (existe un patrón de referencia externo), subjetiva por necesidad (no existe un método mejor) o subjetiva con posibilidad de

Nº
Campo

Nombre

Categorías

objetivación (ej.: valorar la eficacia de un medicamento antiulceroso respecto a los síntomas clínicos sin comprobar por endoscopia la cicatrización).

138.

**Tratamiento
concomitante**

- 1: No interfiere la
evaluación
- 2: Interfiere y es tenido
en cuenta
- 3: Interfiere y no es
tenido en cuenta
- 4: No consta

Indicar la forma en que el tratamiento concomitante queda contemplado en el protocolo.

139.

**Recogida reacciones
adversas y método de
imputabilidad**

- 1: Adecuada
- 2: Regular
- 3: Inadecuada

En el protocolo debe constar cómo se recogerán las reacciones adversas (referencia espontánea, cuestionario, etc.), los criterios de severidad aplicables a las mismas y cómo y quién valorará la relación de causalidad.

Nº
Campo

Nombre

Categorías

140.

**Cumplimiento
terapéutico**

1: No
2: Contaje pastillas
3: Detección del
fármaco
4: Cuestionario
5: No procede

En caso de utilizarse varios sistemas de evaluación se señalará el método considerado más objetivo.

141.

Juicio global

1: Adecuado
2: Regular
3: Inadecuado

Valoración subjetiva de la idoneidad de la evaluación de la respuesta esperada.

ASPECTOS ETICOS

142.

**Requerimientos
éticos**

1: Si
2: No

Se contestará afirmativamente cuando se cumplan los requisitos éticos establecidos en la ley y usualmente aceptados como imprescindibles, especialmente en relación con el consentimiento informado y la adhesión a normas elementales sobre investigación clínica (Declaración de Helsinki, etc.). Se valorará asimismo la aceptabilidad del estudio desde el punto de vista de la

Nº

Campo

Nombre

Categorías

relación beneficio/riesgo para el voluntario (sano o enfermo) y para la sociedad.

143.

Hoja consentimiento

1: Si

2: No

Indica si se acompaña o no el modelo de documento legal de consentimiento informado.

144.

**Consentimiento
específico**

1: Si

2: No

Responder afirmativamente si el protocolo contiene una hoja informativa destinada al posible sujeto y que contenga la información mínima que le será proporcionada por el investigador respecto al objetivo del estudio, beneficios esperados, riesgos e incomodidades derivados, características del tratamiento, carácter voluntario de su participación, etc. Dicha hoja debería ser entregada al paciente antes de que éste otorgue su consentimiento verbalmente o por escrito. La hoja debería ser aprobada por el C.E.C.

145.

Tipo consentimiento

1: Oral

2: Escrito

Si puede ser oral o por escrito, señalar oral.

Nº
Campo

Nombre

Categorías

146.

Confidencialidad

1: Si

2: No

Indicar si en el protocolo se contemplan las medidas que se tomarán para asegurar la confidencialidad de los datos e identidad de los pacientes.

147.

Seguro

1: Si

2: No

Indicar si existirá un seguro que cubra los riesgos de la participación en el ensayo.

148.

**Condiciones
económicas**

1: Si

2: No

Contestar afirmativamente si se especifican las condiciones económicas de la participación de investigadores, colaboradores, voluntarios sanos, etc..

149.

**Condiciones de
publicación**

1: Si

2: No

Contestar afirmativamente si en el protocolo se indican los requisitos para la publicación de los resultados.

Nº

Campo

Nombre

Categorías

CONTROL DEL ENSAYO

- | | | |
|-------------|----------------------------------|------------------------|
| 150. | Seguimiento de
G.C.P. | 1: Si
2: No |
|-------------|----------------------------------|------------------------|

Indicar si en el protocolo se especifica que la realización del ensayo se hará de acuerdo a normas establecidas de buena práctica clínica (BPC) y con unos procedimientos establecidos.

En caso de no seguirse normas de BPC se evaluarán los campos siguientes del apartado:

- | | | |
|-------------|--|------------------------|
| 151. | Calificación del
Investigador | 1: Si
2: No |
|-------------|--|------------------------|

Responder afirmativamente si se especifican el grado de experiencia y cualificación del/los investigador(es) en el protocolo.

- | | | |
|-------------|--|--|
| 152. | Instrucciones al Investigador y personal auxiliar y colaborador | 1: Adecuadas
2: Incompletas/
confusas
3: No constan |
|-------------|--|--|

Indicar si las funciones a realizar por las distintas personas implicadas en la realización del estudio,

Nº
Campo

Nombre

Categorías

especialmente en lo que se refiere a etapas del ensayo y comunicación entre los diferentes departamentos implicados, están contempladas en el protocolo.

153.

Manejo de los fármacos

1: Adecuado

2: Regular

3: Inadecuado

Indicar en que medida están indicadas en el protocolo las condiciones de almacenamiento, conservación, dispensación y manejo de los fármacos empleados en el ensayo; debe existir un sistema de control de la medicación entregada al investigador, al paciente y su devolución.

154.

**Monitorización del
ensayo**

1: Adecuada

2: Regular

3: Inadecuada

Indicar en que medida se indican en el protocolo unas normas básicas de monitorización para asegurar la fiabilidad y aceptabilidad de los datos: frecuencia de visitas de monitorización, persona encargada, datos a confrontar con la historia clínica (y porcentaje), etc.

155.

Calendario del E.C.

1: Si

2: No

Nº
Campo

Nombre

Categorías

Se refiere a los plazos de tiempo estimados para la realización del estudio: comienzo, duración del estudio, duración del período de reclutamiento, fecha prevista de finalización del estudio y fecha prevista para tener los resultados.

156.

**Hoja de recogida
de datos**

1: Adecuada
2: Regular
3: Inadecuada

Indicar en que medida la H.R.D. contiene todos los datos y estudios especificados en el protocolo de un forma ordenada y coherente con el desarrollo del estudio.

157.

Archivo del E.C.

1: Sí
2: No

Indicar si se contempla en el protocolo la conservación de las H.R.D., la persona responsable de las mismas (en principio el investigador) y donde se guardaran. Según la legislación vigente deben conservarse al menos cinco años.

158.

Evaluación global

1: Adecuada
2: Regular
3: Inadecuada

Nº
Campo

Nombre

Categorías

ANALISIS ESTADISTICO

159.	Criterios de terminación	1: Si 2: No 3: No procede
-------------	-------------------------------------	---------------------------------

Indicar si en los protocolos en que se prevén análisis intermedios constan los criterios que determinarán la terminación del ensayo.

160.	Análisis por intención de tratar	1: Si 2: No 3: No procede
-------------	---	---------------------------------

Indicar si se prevé un análisis de este tipo en el caso de que proceda.

161.	Identificación de estratos " a priori"	1: Si 2: No, siendo necesaria 3: No, no siendo necesaria
-------------	---	---

Indicar si se contempla o debería contemplarse la existencia de estratos en la población total en el análisis de los resultados.

<u>Nº</u> <u>Campo</u>	<u>Nombre</u>	<u>Categorías</u>
162.	Comparación	1: Una cola 2: Dos colas 3: No especificado
163.	Nivel de significación	1: Indicado 2: No indicado
164.	Tratamiento estadístico previsto	1: Adecuado 2: Regular 3: Inadecuado

El protocolo indicará a grandes rasgos las pruebas estadísticas generales a utilizar para evaluar los datos. El tratamiento estadístico de las variables principales de evaluación debería quedar claramente especificado.